

BA

**For the mixture of fluids in micro-cavities, in a micro-titration plate, at least one piezo electric sound converter generates an ultrasonic wave to give a wave-induced flow to the fluids**

**Publication number:** DE10325307

**Publication date:** 2004-07-15

**Inventor:** RATHGEBER ANDREAS (DE); WASSERMEIER MATTHIAS (DE)

**Applicant:** ADVALYTIX AG (DE)

**Classification:**

- international: **B01F11/02; B01F13/00; B01L3/00; B01F11/00; B01F13/00; B01L3/00; (IPC1-7): B01F11/02**

- European: **B01F11/02H; B01F13/00M; B01L3/00C2D**

**Application number:** DE20031025307 20030604

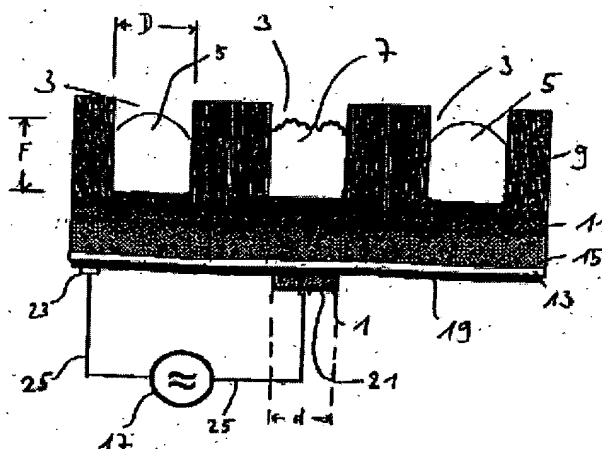
**Priority number(s):** DE20031025307 20030604; DE20031008622 20030227

Report a data error here

BEST AVAILABLE COPY

#### Abstract of DE10325307

To mix two fluids (5,7) together, in at least one micro-cavity (3), a flow is induced by sound using at least one piezo electric sound converter (1). An ultrasonic wave, with a frequency at least 10 MHz, is passed through a solid body layer (15) with a scale in the wave spread direction of more than quarter the ultrasonic wavelength, to generate a wave-induced flow in at least one micro-cavity. To mix two fluids (5,7) together, in at least one micro-cavity (3), a flow is induced by sound using at least one piezo electric sound converter (1). An ultrasonic wave, with a frequency at least 10 MHz, is passed through a solid body layer (15) with a scale in the wave spread direction of more than a quarter the ultrasonic wavelength, to generate a wave-induced flow in at least one micro-cavity. The lateral spread (d) of at least one wave converter is smaller than the lateral scale (D) of the micro-cavity. The micro-cavities are in a micro-titration plate (9).



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 103 25 307 B3 2004.07.15

(12)

## Patentschrift

(21) Aktenzeichen: 103 25 307.6  
(22) Anmeldetag: 04.06.2003  
(43) Offenlegungstag: –  
(45) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 15.07.2004

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: B01F 11/02

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden.

(66) Innere Priorität:  
103 08 622.6 27.02.2003

(71) Patentinhaber:  
Advalytix AG, 85649 Brunnthal, DE

(74) Vertreter:  
Rechts- und Patentanwälte Lorenz Seidler Gossel,  
80538 München

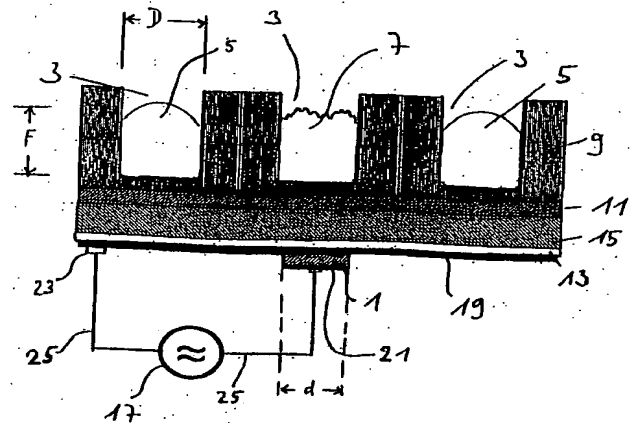
(72) Erfinder:  
Rathgeber, Andreas, Dipl.-Phys., 81673 München,  
DE; Wassermeier, Matthias, Dr.rer.nat., 81677  
München, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:

DE 101 17 772 A1  
US 2002/0 09 015 A1  
US 57 36 100 A  
US 56 74 742 A  
US 63 57 907 B1  
US 62 44 738 B1  
WO 01/20 781 A1  
WO 00/10 011 A1

(54) Bezeichnung: Verfahren und Vorrichtung zur Durchmischung kleiner Flüssigkeitsmengen in Mikrokavitäten

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Durchmischung von Flüssigkeiten in zumindest einer Mikrokavität unter Ausnutzung schallinduzierter Strömung, bei dem mit Hilfe zumindest eines piezoelektrischen Schallwandlers zumindest eine Ultraschallwelle einer Frequenz größer oder gleich 10 MHz durch eine Festkörperschicht mit einem Ausmaß in Schallausbreitungsrichtung, das größer ist als  $1/4$  der Wellenlänge der Ultraschallwelle, zur Erzeugung einer schallinduzierten Strömung, in die zumindest eine Mikrokavität geschickt wird, und eine Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens.



BEST AVAILABLE COPY

## Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Durchmischung von Flüssigkeiten in Mikrokavitäten und eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens.

## Stand der Technik

[0002] Mikrokavitäten, z. B. in der Anordnung von Mikro-Titerplatten, werden in der pharmazeutischen Forschung und Diagnostik als Reaktionsgefäße eingesetzt. Auf Basis des Standardformates von Mikro-Titerplatten sind hochautomatisierte Prozeßabläufe in modernen Labors möglich. So sind z. B. Pipettierroboter, Geräte zur optischen Auslesung biologischer Assays und auch die entsprechenden Transportsysteme auf das Standardformat abgestimmt. Solche Standard-Mikro-Titerplatten gibt es heute mit 96, 384 oder 1536 Kavitäten. Typische Volumina liegen je Kavität im Bereich von 300 µl für 96er Titerplatten, etwa 75 µl für 384er Mikro-Titerplatten sowie etwa 12 µl für 1536er Titerplatten. Mikro-Titerplatten sind im allgemeinen aus Kunststoff gefertigt, z. B. aus Polypropylen oder Polystyrol, und häufig beschichtet oder biologisch funktionalisiert.

[0003] Die Miniaturisierung in Form solcher Mikro-Titerplatten bzw. Mikrokavitäten im allgemeinen findet seine Begründung in den oftmals teuren Reagenzien und in der Tatsache, daß Probenmaterial oft nicht in gewünschter Menge zur Verfügung steht, so daß Reaktionen bei hoher Probenkonzentration nur durchgeführt werden können, wenn die Volumina entsprechend verringert werden.

[0004] Um die Reaktionen zu beschleunigen sowie homogene Reaktionsbedingungen sicherzustellen, ist es wünschenswert, die Reaktanden während der Reaktion zu durchmischen. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn ein Reaktionspartner („Sonde“) gebunden ist, d.h. ein inhomogener Assay vorliegt. Hier kann eine Durchmischung eine Verarmung der Probe an den gebundenen Sonden verhindern. Ganz allgemein ist bei fehlender Durchmischung häufig die Diffusion der Reaktanden der zeitbestimmende Schritt. Es kommt dadurch zu langen Reaktionszeiten und geringem Probendurchsatz.

[0005] Mikro-Titerplatten bzw. allgemein Mikrokavitäten werden bei bekannten Verfahren mittels sogenannter Schüttler durchmischt. Solche Schüttler umfassen mechanisch bewegliche Teile und sind zum einen schwer in hochautomatisierte Linien zu integrieren. Die Durchmischung ist darüber hinaus insbesondere in kleinen Kavitäten, also z. B. 384er Mikro-Titerplatten oder 1536er Mikro-Titerplatten sehr ineffizient. Bei so kleinen Mikrokavitäten werden kleine Flüssigkeitsmengen scheinbar sehr viskos und in kleinen Volumina sind nur laminare Strömungen möglich, d.h. es gibt keine Turbulenzen, die eine effektive Durchmischung bewirken würden. Um trotz der bei kleinen Flüssigkeitsmengen scheinbar hoch

werdenden Viskosität einen ausreichenden Mischungseffekt zu erzielen, sind hohe Leistungen des Schüttlers notwendig.

[0006] So beschreibt WO 00/10011 A1 ein Verfahren, mit dessen Hilfe eine Mikrokavität im Frequenzbereich von 1 bis 300 kHz geschüttelt wird. Es werden Leistungen von 0,1 bis 10 Watt appliziert.

[0007] In der Literatur sind verschiedene andere Verfahren zur Durchmischung kleiner Flüssigkeitsmengen beschrieben.

[0008] In US 2002/0009015 A1 wird zur Mischung die Ausnutzung von Kavitation beschrieben, also Nukleation, Expansion und Zerfall oder Kollaps eines lokalen Vakuumraumes in der Flüssigkeit oder einer Blase, also eines lokalen Gas-/Dampftraumes in der Flüssigkeit, aufgrund eines akustischen Druckfeldes. Das Mischen der Flüssigkeit wird durch die Eigendynamik des lokalen Vakuumraumes bzw. der Blase, also deren Expansion und Zerfall erreicht. Um die akustische Leistungsschwelle zur Bildung der lokalen Vakuumräume bzw. der Blasen herabzusetzen, werden Nukleationskeime benötigt. Durch diese Nukleationskeime ist die Gefahr der Verunreinigung groß. Zudem ist die Bildung von lokalen Vakuumräumen oder Blasen oftmals unerwünscht.

[0009] Andere bekannte Verfahren (z. B. „Microfluidic motion generation with acoustic waves“, X. Zhu et al. Sensors and Actuators, A. Physical, Vol. 66/1–3, page 355 to 360 (1998) oder „Novel acoustic wave micromixer“, V.Vivek et al., IEEE International Microelectro mechanical systems conference 2002, pages 668 to 673, oder US 5,674,742 A beschreiben die Verwendung von membranartigen Elementen, die in sogenannten „flexural plate wave modes“ schwingen. Das bewegungsvermittelnde Medium ist dabei in direktem Kontakt mit der Flüssigkeit. Die Herstellung derartig dünner Membranen ist sehr kompliziert und die Gefahr der Verunreinigung durch den Kontakt der Flüssigkeit mit dem bewegungsvermittelnden Medium ist erhöht.

[0010] US 6,357,907 B1 beschreibt die Verwendung von magnetischen Kügelchen, die sich in einem externen, zeitlich oder räumlich variablen Magnetfeld bewegen. Zur Durchführung des Mischvorganges müssen die Kügelchen in die Flüssigkeit eingebracht werden, was aufgrund von Verunreinigungsproblemen oftmals nicht erwünscht ist.

[0011] US 6,244,738 B1 beschreibt einen Mischvorgang in einem langgestreckten geschlossenen Kanal. Zwei Flüssigkeitsströme strömen an einem Ultraschallgeber vorbei und werden im Mikrokanal durchmischt. Zur Durchführung des Verfahrens ist ein komplizierter Aufbau mit einem Mikrokanalsystem notwendig und es sind keine separaten, einzelnen Volumina mischbar.

[0012] US 5,736,100 A beschreibt die Verwendung eines Drehtellers mit kleinen Gefäßen, in die Mikrokavitäten, z. B. Eppendorf caps, eingesetzt werden können. In diesen Töpfchen befindet sich z. B. Wasser, das von außen mit Ultraschall bestrahlt wird. Die

beschriebene Vorrichtung wirkt also wie ein konventionelles Ultraschallbad. Das Wasser wird in Schwingung versetzt und wirkt als bewegungsvermittelndes Element direkt auf das jeweilige Töpfchen, das auf diese Weise gerüttelt wird.

[0013] DE 101 17 772 A1 beschreibt die Durchmischung von Flüssigkeiten unter Verwendung von Oberflächenschallwellen, die mit Hilfe von Interdigitaltransducern erzeugt werden. Die Flüssigkeit befindet sich hier z. B. direkt auf dem schallvermittelnden Medium selbst. Zumindest bei Mehrfachverwendung der Vorrichtungen besteht die Gefahr der Kontamination. Ein Einsatz mit einer Mikro-Titerplatte ist bei den beschriebenen Anordnungen nicht möglich.

#### Aufgabenstellung

[0014] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren und eine Vorrichtung anzugeben, die eine effektive Durchmischung von Flüssigkeiten in Mikrokavitäten, insbesondere einer Mikro-Titerplatte, ermöglichen und die Gefahr der Kontamination gering halten.

[0015] Diese Aufgabe wird mit einem Verfahren mit den Merkmalen des Anspruchs 1 und einer Vorrichtung mit den Merkmalen des Anspruchs 22 gelöst. Unteransprüche sind auf vorteilhafte Ausführungen gerichtet.

[0016] Erfindungsgemäß wird mit Hilfe zumindest eines piezoelektrischen Schallwandlers eine Ultraschallwelle einer Frequenz größer oder gleich 10 MHz durch eine Festkörperschicht hindurch in Richtung der zumindest einen Mikrokavität und der darin befindlichen Flüssigkeit geschickt, um dort eine schallinduzierte Strömung zu erzeugen. Das Ausmaß der Festkörperschicht in Schallausbreitungsrichtung ist größer als ein  $\frac{1}{4}$  der Wellenlänge der Ultraschallwelle.

[0017] Der Frequenzbereich größer oder gleich 10 MHz stellt sicher, daß ein Rütteln der gesamten Vorrichtung, wie sie z. B. bei Schüttelmechanismen des Standes der Technik verwendet wird, bei dem erfindungsgemäßen Verfahren nicht auftritt. Eine Festkörperschicht, die größer ist als  $\frac{1}{4}$  der Wellenlänge der Ultraschallwelle, kann wirksam verhindern, daß sich membranartige „flexural plate wave modes“ oder Lamb-modes ausbilden. Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren tritt der Ultraschall durch die Festkörperschicht direkt in die Mikrokavität ein und erzeugt dort eine schallinduzierte Strömung. Die Verwendung der hohen Frequenz stellt zudem sicher, daß die Schallabsorption in der Flüssigkeit groß ist.

[0018] Die zu durchmischende Flüssigkeit ist nicht in direktem Kontakt mit dem schallerzeugenden bzw. -vermittelnden Medium. Eine Kontamination bei Mehrfachverwendung ist also ausgeschlossen.

[0019] Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren kann eine effektive Durchmischung in einigen Minuten mit Leistungen erreicht werden, die typischerweise kleiner sind als 50 Milliwatt pro Kavität. Bei guter akusti-

scher Anpassung kann der Wert auch auf kleiner als 5 Milliwatt pro Kavität gesenkt werden.

[0020] Als Festkörperschicht kann ein gesondertes Substrat, z. B. aus Kunststoff, Metall oder Glas eingesetzt werden. Die Dicken liegen je nach der verwendeten Ultraschallwellenlänge z. B. im Bereich von 0,1 mm bis zu einigen cm. Typische Ultraschallwellenlängen liegen im Bereich von 10  $\mu$ m bis 100  $\mu$ m. Die Festkörperschicht kann auch z. B. durch den Boden einer Mikrokavität oder den Boden einer Mikro-Titerplatte direkt gebildet werden, der ggf. auf eine gewünschte Dicke eingestellt bzw. geschliffen wird, bzw. den Boden umfassen.

[0021] Der piezoelektrische Schallwandler kann entweder monochromatisch durch Anlegen eines Hochfrequenzsignals der Resonanzenergie bzw. einer Harmonischen angeregt werden (kontinuierlich oder gepulst). Durch Wechsel der Frequenz oder Amplitude kann gezielt Einfluß auf das sich ergebende Mischmuster genommen werden. Die Einspeisung der Resonanzfrequenz des Schallwandlers erhöht zudem die Effizienz der Umwandlung der elektrischen in akustische Energie.

[0022] Vorteilhaft kann aber auch ein Nadelimpuls verwendet werden, der neben vielen anderen Fourier-Koeffizienten in der Regel auch solche aufweist, die den Schallwandler resonant anregen können. Dies senkt die Anforderungen an die benötigte Elektronik, da keine spezielle Frequenz einstellbar sein muß.

[0023] Besonders effektiv ist die Ultraschallabsorption in der zu mischenden Flüssigkeit, wenn die Wellenlänge der Ultraschallwelle so gewählt wird, daß sie in der Flüssigkeit kleiner oder gleich dem mittleren Füllstand in der Mikrokavität ist.

[0024] Der Schallwandler kann unter der Festkörperschicht vollflächig ausgebildet sein. Besonders vorteilhaft ist es jedoch, wenn die laterale Ausdehnung des Schallwandlers kleiner ist als das laterale Ausmaß der verwendeten Mikrokavität. Zum einen ist bei größerem Schallwandler der kapazitive Anteil seiner Impedanz erhöht, wodurch sich die elektrische Anpassung verändert, und zum zweiten ist die Mischeffizienz kleiner, wenn der Schallwandler größer ist als das laterale Ausmaß der Mikrokavität. Wenn das laterale Ausmaß des Schallwandlers andererseits kleiner ist als das laterale Ausmaß der Mikrokavität, hat der Ultraschallstrahl eine kleinere laterale Ausdehnung als das laterale Ausmaß der Mikrokavität. Seitlich des nach oben gerichteten Ultraschallstrahles kann die Flüssigkeit wieder nach unten fließen, so daß dadurch eine optimale Durchmischung der Flüssigkeit erreicht wird. Zum Beispiel kann die Ultraschallwelle zentral von unten in die Mikrokavität eingekoppelt werden, so daß sich die Flüssigkeit zentral in der Mikrokavität nach oben bewegt und am Rande der Mikrokavität wieder nach unten zurückfließen kann.

[0025] Der letztgenannte Effekt kann bei einer alternativen Verfahrensführung erreicht werden, indem

zwischen den Schallwandler und die Mikrokavität eine Zwischenschicht eingebracht wird, die ein schallabsorbierendes Material in einer Anordnung umfaßt, die es dem Ultraschall nur in einem begrenzten räumlichen Bereich ermöglicht, in Richtung der Mikrokavität zu propagieren. Beispiele für vorteilhaft einsetzbare schallabsorbierende Medien sind Silikon, Kautschuk, Silikonkautschuk, weiches PVC, Wachs o.ä.

[0026] Zwischen der Mikrokavität und dem Festkörpermateriale kann ein flüssiges oder festes Ausgleichsmittel, z. B. Wasser, Öl, Glycerin, Silikon, Epoxidharz oder ein Gelfilm eingebracht werden, um Unebenheiten auszugleichen und einen sicheren akustischen Kontakt zu gewährleisten.

[0027] Als Mikrokavitäten können z. B. Eppendorf caps oder Pipettenspitzen oder andere Mikroreaktoren eingesetzt werden. Um den Prozeß parallelisieren zu können, können mehrere Mikrokavitäten gleichzeitig eingesetzt werden. Besonders vorteilhaft ist die Verwendung einer Mikro-Titerplatte, die bereits in einem vorgegebenen Rastermaß eine große Anzahl von Kavitäten bereitstellt.

[0028] Ebenso können mehrere Mikrokavitäten z. B. mit Hilfe einer Klebefolie mit Löchern auf einem Glasslide definiert werden, vorzugsweise in den Maßen einer herkömmlichen Mikro-Titerplatte. Für die Zwecke des vorliegenden Textes soll der Begriff „Mikro-Titerplatte“ eine solche Anordnung mit umfassen. Bei einer solchen Ausführungsform kann z. B. das Glasslide direkt als Festkörperschicht eingesetzt werden, die von der Ultraschallwelle durchstrahlt wird. Auf diese Weise ist eine besonders kompakte Anordnung realisierbar. Für die Realisierung von nur einer Mikrokavität wird in analoger Weise eine Klebefolie mit nur einem Loch eingesetzt.

[0029] Das erfindungsgemäße Verfahren ist auch mit einem einer Mikro-Titerplatte analogen Device durchführbar, bei dem auf einem Substrat ein Feld von Teilbereichen vorgesehen ist, die bevorzugt von der zu durchmischenden Flüssigkeit benetzt werden und so als Ankerplatz für die zu durchmischende Flüssigkeit dienen. Sind diese Felder im Rastermaß einer konventionellen Mikro-Titerplatte angeordnet, so ergibt sich nach Aufbringen der Flüssigkeit eine laterale Verteilung der Flüssigkeit wie bei einer herkömmlichen Mikro-Titerplatte, wobei einzelne Tropfen durch ihre Oberflächenspannung zusammengehalten werden. Im vorliegenden Text soll der Begriff „Mikro-Titerplatte“ eine solche Ausführung mit umfassen.

[0030] Eine Mikro-Titerplatte kann auf die Festkörperschicht aufgesetzt werden. Ist z. B. nur ein Schallwandler vorhanden, so kann die Mikro-Titerplatte auf der Festkörperschicht bewegt werden, um unterschiedliche Kavitäten mit Ultraschall zu beschallen. Auf diese Weise kann individuell ausgewählt werden, welche Mikrokavität gerade der Durchmischung ausgesetzt werden soll.

[0031] Zur Durchmischung von Flüssigkeiten in den

einzelnen Kavitäten einer Mikro-Titerplatte wird bei einer besonderen Ausgestaltung des Verfahrens z. B. ein Feld von piezoelektrischen Schallwandlern unterhalb der Festkörperschicht eingesetzt, die die gleiche Anordnung haben wie die Kavitäten einer Mikro-Titerplatte. Werden diese Schallwandler individuell angesteuert, können die Flüssigkeiten in den einzelnen Kavitäten unabhängig durchmischt werden. Ein solches Feld piezoelektrischer Schallwandler läßt sich einfach in Automatisierungslösungen integrieren.

[0032] Bei einer anderen vorteilhaften Verfahrensführung wird mit Hilfe einer Ultraschallwellenerzeugungseinrichtung Ultraschall derart in die Festkörperschicht eingekoppelt, daß Ultraschalleistung zumindest an zwei Auskoppelpunkten aus der Festkörperschicht in eine entsprechende Anzahl von Mikrokavitäten einkoppelbar ist. Dies kann z. B. durch eine Ultraschallwellenerzeugungseinrichtung erreicht werden, die bidirektional abstrahlt. Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird die Ultraschallwelle mit Hilfe einer Oberflächenwellenerzeugungseinrichtung, vorzugsweise eines Interdigitaltransducers, auf einem piezoelektrischen Kristall erzeugt, der auf einem piezoelektrischen Kristall aufgebracht ist.

[0033] Der den Interdigitaltransducer tragende piezoelektrische Kristall kann auf die Festkörperschicht geklebt, gepreßt, gebondet oder über ein Koppelmedium (z. B. elektrostatisch oder über einen Gelfilm) an die Festkörperschicht geklebt, gepreßt oder gebondet sein.

[0034] Derartige Interdigitaltransducer sind kammartig ausgebildete metallische Elektroden, deren doppelter Fingerabstand die Wellenlänge der Oberflächenschallwelle definiert und die durch optische Fotolithographieverfahren z. B. im Bereich um die 10 µm Fingerabstand hergestellt werden können. Solche Interdigitaltransducer werden z. B. auf piezoelektrischen Kristallen vorgesehen, um darauf Oberflächenschallwellen in an sich bekannter Weise anzuregen.

[0035] Mit Hilfe eines solchen Interdigitaltransducers können auf unterschiedliche Weise Volumenschallwellen in der Festkörperschicht erzeugt werden, die dieses schräg durchsetzen. Der Interdigitaltransducer erzeugt eine bidirektional abstrahlende Grenzflächenwelle (LSAW) an der Grenzfläche zwischen dem piezoelektrischen Kristall und der Festkörperschicht, auf der er aufgebracht ist. Diese Grenzflächen-Leckwelle strahlt Energie als Volumenschallwellen (BAW) in die Festkörperschicht ab. Dadurch nimmt die Amplitude der LSAW exponentiell ab, wobei typische Abklinglängen etwa 100 µm sind. Der Abstrahlwinkel  $\alpha$  der Volumenschallwellen in die Festkörperschicht gemessen gegen die Normale der Festkörperschicht ergibt sich aus dem Arcussinus des Verhältnisses der Schallgeschwindigkeit  $V_s$  der Volumenschallwelle in der Festkörperschicht und der Schallwelle  $V_{SAW}$  der mit dem Interdigitaltransducer erzeugten Grenzflächenschallwelle ( $\alpha = \arcsin$

( $V_s/V_{\text{LSAW}}$ ). Eine Abstrahlung in die Festkörperschicht ist daher nur möglich, wenn die Schallgeschwindigkeit in der Festkörperschicht kleiner ist als die Schallgeschwindigkeit der Grenzflächen-Leckwelle. In der Regel werden daher in der Festkörperschicht transversale Wellen angeregt, da die longitudinale Schallgeschwindigkeit in der Festkörperschicht größer ist als die Geschwindigkeit der Grenzflächen-Leckwelle. Ein typischer Wert für die Grenzflächen-Leckwellengeschwindigkeit ist z. B. 3900 m/s.

[0036] Die piezoelektrisch hervorgerufenen Deformationen in dem piezoelektrischen Kristall unterhalb der kammartig ineinander greifenden Interdigitaltransducerfinger strahlen Volumenschallwellen (BAW) auch direkt in die Festkörperschicht ab. In diesem Fall ergibt sich ein Abstrahlwinkel  $\alpha$  gemessen gegen die Normale der Festkörperschicht als Arcussinus des Verhältnisses einerseits der Schallgeschwindigkeit in der Festkörperschicht  $V_s$  und andererseits dem Produkt aus der Periode des Interdigitaltransducers  $I_{\text{DT}}$  und der angelegten Hochfrequenz  $f$  ( $\alpha = \arcsin(V_s/(I_{\text{DT}} \cdot f))$ ). Für diesen Schalleinkopplungsmechanismus kann der Einstrahlwinkel gegenüber der Normalen der Festkörperschicht, der Levitationswinkel, also durch die Frequenz vorgegeben werden. Beide Effekte können nebeneinander auftreten.

[0037] Beide Mechanismen (LSAW, BAW) ermöglichen die schräge Durchstrahlung der Festkörperschicht. Die gesamte elektrische Kontaktierung des Interdigitaltransducers kann auf der der Mikrokavität bzw. der Flüssigkeit abgewandten Seite der Festkörperschicht stattfinden.

[0038] Bei einer einfach zu realisierenden Ausführungsform befindet sich der Interdigitaltransducer auf dem piezoelektrischen Element an einer der Mikrokavität abgewandten Seite der Festkörperschicht. Aufgrund der beschriebenen schrägen Einkopplung der Ultraschallwelle in die Festkörperschicht sind auch Geometrien möglich, bei denen der Interdigitaltransducer mit dem piezoelektrischen Element an einer Stirnfläche der Festkörperschicht angeordnet ist.

[0039] Besonders vorteilhaft ist es, wenn das Material der zu durchschallenden Festkörperschicht bezüglich der akustischen Dämpfung bei den verwendeten Frequenzen und den Reflexionseigenschaften der Grenzflächen derart ausgewählt wird, daß eine Teilreflexion einer schräg eingekoppelten Ultraschallwelle erfolgt. Zum Beispiel kann ein Ausgleichsmedium zwischen Mikro-Titerplatte und Festkörperschicht vorgesehen sein, so daß sich eine Grenzfläche zwischen Ausgleichsmedium und zu durchschallender Festkörperschicht einstellt, bei der sich ein Reflexionskoeffizient von z. B. 80% bis 90% für eine Ultraschallwelle der verwendeten Frequenz einstellt, so daß 10% bis 20% der in der Festkörperschicht laufenden Ultraschallwelle ausgekoppelt werden und der Rest reflektiert wird. Zwischen Festkörperschicht und Luft an der anderen Begrenzungsfläche der Festkörperschicht findet in der Regel eine nahezu

100%ige Reflexion statt. Bei einer anderen Ausgestaltung, bei der der Boden der Mikro-Titerplatte selbst als zu durchschallende Festkörperschicht eingesetzt wird, wird aus dem als Festkörperschicht dienenden Boden der Mikro-Titerplatte in die Flüssigkeit in der jeweiligen Mikrokavität 10% bis 20% der Ultraschalleistung ausgekoppelt und der Rest im Boden der Mikro-Titerplatte reflektiert.

[0040] Durch die Reflexion an den Grenzflächen wird die Ultraschallwelle wie in einem Wellenleiter durch die Festkörperschicht geführt. Dort wo die Ultraschallwelle auf die Grenzfläche zwischen Festkörperschicht und Ausgleichsmedium bzw. Festkörperschicht und Flüssigkeit in einer der Mikrokavitäten trifft, wird ein Teil der Ultraschalleistung ausgekoppelt. Durch geeignete Auswahl der Geometrien, z. B. der Dicke der Festkörperschicht bzw. des Bodens der Mikro-Titerplatte, lassen sich die auf diese Weise definierten Auskopplungsorte der Ultraschalleistung örtlich genau festlegen. Bei einer derartigen Verfahrensführung können also z. B. mehrere Mikrokavitäten einer Mikro-Titerplatte gleichzeitig mit Ultraschalleistung beschallt werden, ohne daß eine große Anzahl von Schallwandlern notwendig wäre. Probleme, die z. B. mit der Verdrahtung einer Vielzahl von Schallwandlern auftreten könnten, werden auf diese Weise vermieden.

[0041] Als vorteilhaft hat sich z. B. aufgrund geringer Dämpfung die Verwendung von Quarzglas als Festkörperschicht bei einer Frequenz von 10 MHz bis 250 MHz erwiesen. Während an der Grenzfläche Festkörperschicht/Luft in einem solchen Fall nahezu 100% reflektiert werden, wird an der Grenzfläche Festkörperschicht/Flüssigkeit (also z. B. Ausgleichsmedium bzw. die Flüssigkeit in der Mikrokavität) ein gewisser Prozentsatz der Schallenergie in die jeweilige Flüssigkeit ausgekoppelt.

[0042] Verwendung von Interdigitaltransducern mit nicht konstantem Fingerabstand („getaperte Interdigitaltransducer“), wie sie für eine andere Anwendung z. B. in WO 01/20781 A1 beschrieben sind, ermöglichen die Auswahl des Abstrahlungsortes des Interdigitaltransducers mit Hilfe der angelegten Frequenz. Auf diese Weise kann genau festgelegt werden, an welcher Stelle die Ultraschallwelle aus der Festkörperschicht austritt. Bei Verwendung eines getaperten Interdigitaltransducers, der zusätzlich nicht gerade ausgebildete Fingerelektroden aufweist, insbesondere z. B. bogenförmig ineinander greifende Fingerelektroden, läßt sich der Azimutwinkel  $\theta$  durch Variation der Betriebsfrequenz steuern. Andererseits läßt sich der Levitationswinkel  $\alpha$  mit der Frequenz durch die direkte BAW-Erzeugung am Interdigitaltransducer verändern.

[0043] Mit Hilfe der beschriebenen Einstellung der Abstrahlrichtung durch Auswahl der Frequenz ggf. durch Einsatz entsprechend ausgeformter Interdigitaltransducer können sehr präzise z. B. einzelne Mikrokavitäten einer Mikro-Titerplatte zur Durchmischung ausgewählt werden. Durch zeitliche Variation

der Betriebsfrequenz kann ein zeitlicher Verlauf des Mischortes vorgegeben werden.

[0044] Auf dem piezoelektrischen Element befinden sich z. B. ein oder mehrere Interdigitaltransducer zur Erzeugung der Ultraschallwellen, die entweder getrennt kontaktiert werden oder gemeinsam in Reihe oder parallel zueinander kontaktiert sind. Zum Beispiel bei unterschiedlichem Fingerelektrodenabstand lassen diese sich über die Wahl der Frequenz getrennt ansteuern und bieten so ebenfalls die Möglichkeit der Auswahl bestimmter Bereiche.

[0045] Um zu verhindern, daß Reflexionen an unerwünschten Orten der Festkörperschicht in unkontrollierter Weise erfolgen (also z. B. an Stirnflächen), kann durch geeignete Auswahl einer diffus streuenden Fläche der Festkörperschicht die Ultraschallwelle diffus gestreut werden. Dazu wird die entsprechende Fläche z. B. aufgeraut. Gezielt kann eine solche aufgeraute Oberfläche auch eingesetzt werden, um die Ultraschallwelle gezielt aufzuweiten, um eine größere Fläche beschallen zu können.

[0046] Geeignet winkelig angeordnete seitliche Stirnflächen der Festkörperschicht können zur gezielten Reflexion eingesetzt werden und den Schallstrahl definiert lenken.

[0047] Besonders bezüglich Herstellungskosten und Geometrie bei gleichzeitig wohl definierter Durchstrahlungsrichtung in der Festkörperschicht kann sich bei einer anderen Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens auch der Einsatz eines piezoelektrischen Volumenschwingers, z. B. eines piezoelektrischen Dickenschwingers, als vorteilhaft erweisen.

[0048] Eine erfindungsgemäße Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens weist ein Substrat auf, auf dessen einer Hauptfläche zumindest ein piezoelektrischer Schallwandler angeordnet ist, der zur Erzeugung einer Ultraschallwelle einer Frequenz größer oder gleich 10 MHz elektrisch angeregt werden kann, wobei die Dicke des Substrates in Schallausbreitungsrichtung größer als  $\frac{1}{4}$  der Ultraschallwellenlänge ist. Das Substrat kann dabei gesondert ausgebildet sein oder z. B. durch den Boden einer Mikro-Titerplatte oder einer Mikrokavität gebildet sein.

[0049] Das Substrat kann z. B. auch ein Glasslide umfassen, auf dem eine Klebefolie mit vorzugsweise periodisch angeordneten Löchern befestigt ist, um auf diese Weise eine Anordnung von Mikrokavitäten zu erhalten. Ein solches Glasslide mit einer aufgeklebten gelochten Klebefolie kann eingesetzt werden wie eine Mikro-Titerplatte.

[0050] Besonders vorteilhaft ist es, wenn eine Vielzahl von piezoelektrischen Schallwandlern im Rastermaß einer Mikro-Titerplatte verwendet werden, um die Mikrokavitäten einer Mikro-Titerplatte parallel mit Ultraschall zu beschallen.

[0051] Um einzelne Schallwandler individuell ansteuern zu können, ist vorteilhafterweise eine Schalteinrichtung vorgesehen, die elektrische Hochfre-

quenzleistung an individuelle Schallwandler anlegt.  
[0052] Vorteile anderer Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Durchführung der unterschiedlichen Ausgestaltungen des erfindungsgemäßen Verfahrens ergeben sich aus den für entsprechende Verfahrensausgestaltungen beschriebenen Vorteilen und Eigenschaften.

#### Ausführungsbeispiel

[0053] Im folgenden werden besondere Ausführungen des erfindungsgemäßen Verfahrens bzw. der erfindungsgemäßen Vorrichtung anhand der beiliegenden Figuren im Detail erläutert. Die Figuren sind dabei nur schematischer Natur und nicht notwendigerweise maßstabsgetreu. Dabei zeigt

[0054] **Fig. 1:** den Ausschnitt eines Querschnittes einer erfindungsgemäßen Vorrichtung während der Durchführung eines erfindungsgemäßen Verfahrens,

[0055] **Fig. 2:** den Ausschnitt eines Querschnittes einer anderen Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Durchführung einer Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens,

[0056] **Fig. 3:** den Querschnitt einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Durchführung einer Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens,

[0057] **Fig. 4a:** die Draufsicht auf eine Mikro-Titerplatte zur Verwendung mit einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Durchführung einer Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens,

[0058] **Fig. 4b:** die Anordnung eines Feldes piezoelektrischer Volumenschwinger gemäß einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Durchführung einer Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens,

[0059] **Fig. 5:** die Wirkungsweise einer erfindungsgemäßen Vorrichtung bzw. eines erfindungsgemäßen Verfahrens am Beispiel einer einzelnen Mikrokavität,

[0060] **Fig. 6:** eine erläuternde Skizze zur Wirkungsweise eines piezoelektrischen Dickenschwingers, wie er mit dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden kann,

[0061] **Fig. 7a:** eine Schnittansicht durch eine Einrichtung zur Definition von einer periodischen Anordnung von Mikrokavitäten,

[0062] **Fig. 7b:** eine Draufsicht auf die Einrichtung der Fig. 7a,

[0063] **Fig. 8a:** eine Querschnittsansicht auf eine weitere Anordnung zur Durchführung eines erfindungsgemäßen Verfahrens,

[0064] **Fig. 8b:** eine Querschnittsansicht auf eine Anordnung zur Durchführung eines erfindungsgemäßen Verfahrens zur Erläuterung einer besonderen Betriebsweise,

[0065] **Fig. 9:** eine Querschnittsansicht auf eine alternative Anordnung zur Durchführung eines erfindungsgemäßen Verfahrens,

[0066] **Fig. 10a:** eine Draufsicht auf einen Quer-



schnitt einer Anordnung zur Durchführung einer Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens,

[0067] **Fig. 10b:** eine Draufsicht auf einen Querschnitt einer weiteren Anordnung zur Durchführung einer Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens,

[0068] **Fig. 11:** eine seitliche Querschnittsansicht einer Vorrichtung zur Durchführung eines erfindungsgemäßen Verfahrens,

[0069] **Fig. 12:** eine seitliche Querschnittsansicht einer weiteren Vorrichtung zur Durchführung eines erfindungsgemäßen Verfahrens,

[0070] **Fig. 13:** eine Draufsicht auf einen Querschnitt einer weiteren Anordnung zur Durchführung eines erfindungsgemäßen Verfahrens,

[0071] **Fig. 14:** eine seitliche Teilschnittansicht durch eine Anordnung zur Durchführung einer weiteren Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens,

[0072] **Fig. 15:** eine seitliche Teilschnittansicht durch eine Anordnung zur Durchführung einer weiteren Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens,

[0073] **Fig. 16:** eine Draufsicht auf einen Querschnitt einer Anordnung zur Durchführung einer weiteren Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens,

[0074] **Fig. 17a–c:** Teilschnittansichten verschiedener Ausgestaltungen der elektrischen Kontaktierung einer Vorrichtung zur Durchführung eines erfindungsgemäßen Verfahrens.

[0075] **Fig. 1** zeigt schematisch eine erfindungsgemäße Anordnung im Querschnitt. **1** zeigt einen piezoelektrischen Dickenschwinger, dessen Funktionsweise mit Bezug zu **Fig. 6** erläutert werden wird. **9** bezeichnet den schematischen Querschnitt durch eine Mikro-Titerplatte im Bereich der Kavitäten **3**. Gezeigt sind drei Kavitäten, Mikro-Titerplatten weisen aber in der Regel 96, 384 oder 1536 Kavitäten in rechteckiger Anordnung auf. Der Durchmesser **D** einer einzelnen Kavität **3** ist größer als der Durchmesser **d** des piezoelektrischen Dickenschwingers **1**. Zum Beispiel ist der Durchmesser **D** einer 96er Mikro-Titerplatte 6 mm und der Dickenschwinger hat einen Durchmesser von 3 mm. In den Mikrokavitäten **3** der Mikro-Titerplatte **9** befindet sich Flüssigkeit **5**. Gezeigt ist die Flüssigkeit mit aufgrund der Oberflächenspannung nach oben gewölbter Oberfläche. **F** bezeichnet den mittleren Füllstand in einer einzelnen Mikrokavität. Zwischen dem Dickenschwinger und den Mikrokavitäten befindet sich Festkörpermaterial **15**, z. B. gebildet aus Kunststoff, Metall oder Glas zum Schutz des Dickenschwingers bzw. der Kontakte. **19** bezeichnet eine flächige Elektrode unterhalb des Substrates **15**. Diese Elektrode bildet einen elektrischen Anschluß für den piezoelektrischen Dickenschwinger **1**.

[0076] Die andere Elektrode des Dickenschwingers ist mit **21** bezeichnet. Die Elektroden **19**, **21** sind über elektrische Verbindungen **23**, **25** mit dem Hochfrequenzgenerator **17** verbunden. Auf den Hauptflächen

des Substrates **15** befindet sich ein optional vorhandenes Koppelmedium **11**, **13**, z. B. Wasser, Öl, Glycerin, Silikon, Epoxidharz oder ein Gelfilm, um Unebenheiten der einzelnen Schichten auszugleichen und eine optimale Schallankopplung zu gewährleisten.

[0077] Gezeigt ist ein Zustand, in dem der Dickenschwinger **1** eine Ultraschallwelle in Richtung der mittleren gezeigten Kavität abstrahlt, wodurch eine Bewegung in der Flüssigkeit **7** erzeugt wird.

[0078] **Fig. 2** zeigt eine andere Ausführungsform. Gleiche Elemente sind mit gleichen Bezugsziffern bezeichnet. Individuelle Dickenschwinger für die einzelnen Mikrokavitäten der Mikro-Titerplatte **9** sind vorgesehen. Mit Hilfe einer Schalteinrichtung **26** kann das Hochfrequenzsignal des Hochfrequenzgenerators **17** an die unterschiedlichen Dickenschwinger **1** angelegt werden. **31** bezeichnet schematisch ein optionales schallabsorbierendes Medium, das ein Übersprechen verhindert. Dieses schallabsorbierende Medium kann eine Strukturierung sein oder ein entsprechend ausgewählter Kunststoff.

[0079] **Fig. 3** zeigt eine Ausführungsform, bei der ein oder mehrere Schallwandler **33** verwendet werden, die über Wellenleiter **35** mit den Böden diverser Kavitäten verbunden sind. Diese Wellenleiter bestehen vorzugsweise aus einem Material mit ähnlichen akustischen Eigenschaften wie der Dickenschwinger selbst, um die Einkopplung zu optimieren, also z. B. Metallstäben.

[0080] **Fig. 4** zeigt die Anordnung in einem Raster. **Fig. 4a** zeigt dabei die Draufsicht auf eine Mikro-Titerplatte mit **96** Kavitäten. **Fig. 4b** zeigt die Draufsicht auf die Anordnung einzelner piezoelektrischer Dickenschwinger **27** auf einem Substrat **29**. Das Rastermaß der Mikro-Titerplatte **R** wird dabei auch für den Abstand der piezoelektrischen Dickenschwinger **27** eingehalten. Alternativ kann der Dickenschwinger vollflächig auf dem Substrat **29** aufgebracht sein und nur die Elektrodenanordnung dem Muster der Mikro-Titerplatte entsprechen.

[0081] **Fig. 5** zeigt im Detail den Querschnitt durch eine einzelne Mikrokavität zur Erläuterung. Dabei zeigt **2** die Ultraschallwelle, die von dem Dickenschwinger abgestrahlt wird. **6** bezeichnet den Meniskus ohne eingestrahlte Ultraschallwelle und **4** den Meniskus während der Einstrahlung. Die Dicke des Substrates **15** einschließlich der möglichen Koppelmedien **11**, **13** ist größer als  $\frac{1}{4}$  der Wellenlänge der Ultraschallwelle in dem Substrat, die typischerweise im Bereich einiger 100 µm ist. Als Materialien für das Substrat kommen z. B. Metall, wie Aluminium, Glas oder Kunststoff in Frage. Mit „Dicke“ ist die Dicke des Substrates **15** in Schallausbreitungsrichtung gemeint. In einem Substrat aus Aluminium beträgt die Wellenlänge einer 20 MHz-Schallwelle z. B. 315 µm, in Glas 275 µm und in Plastik 125 µm.

[0082] **Fig. 6** erläutert das Prinzip des piezoelektrischen Dickenschwingers **1**. Bei Anlegen eines Hochfrequenzfeldes mit Hilfe des Hochfrequenzgenera-

tors 17 an die Elektroden 19, 21 des Dickenschwingers wird eine Ultraschallwelle senkrecht zur Flächenausdehnung des Dickenschwingers erzeugt. Die Schwingungsrichtung ist mit 37 bezeichnet. Bei einer Dicke des Dickenschwingers von z. B. 200 µm ergibt sich eine Wellenlänge von 400 µm, wenn die Grundschiwingung angeregt wird. Als Materialien kommen piezoelektrische Einkristalle, z. B. Quarz, Lithiumniobat oder Lithiumtantalat in Frage. Andere Schwinger weisen piezoelektrische Schichten, z. B. Cadmiumsulfid oder Zinksulfid oder piezoelektrische Keramiken, z. B. Blei-Zirkonat-Titanat, Bariumtitanat oder jeweils mit Beimengungen zur Optimierung der Schallgeschwindigkeit an dem Festkörper auf. Ebenso sind piezoelektrische Polymere (z. B. Polyvinylidendifluorid) oder komposite Materialien möglich. Besonders vorteilhaft ist es, wenn das Material des Festkörpers 15 bzw. der Mikro-Titerplatte 9 akustisch an den Schallwandler angepaßt ist, also ähnliche Schallgeschwindigkeit und Dichte bzw. ein ähnliches Produkt aus beiden Größen aufweist.

[0083] Fig. 7 zeigt eine Einrichtung, die wie eine einstückige Mikro-Titerplatte eingesetzt werden kann. Auf ein Glasslide (z. B. ein Objektträger) 109 ist eine gelochte Klebefolie 110 aufgebracht. Fig. 7b zeigt eine Draufsicht, in der die Schnittrichtung A-A' des in Fig. 7a gezeigten Schnittes angedeutet ist. Das Rastermaß R der Löcher entspricht z. B. dem Rastermaß einer herkömmlichen Mikro-Titerplatte. Die periodisch angeordneten Löcher 3 definieren Mikrokavitäten, wie sie auch in einer Mikro-Titerplatte vorhanden sind. Ein Device der Fig. 7 kann eingesetzt werden wie eine Mikro-Titerplatte und für die Zwecke des vorliegenden Textes soll der Begriff „Mikro-Titerplatte“ auch eine entsprechende Anordnung umfassen.

[0084] Das erfindungsgemäße Verfahren kann mit den oben beschriebenen erfindungsgemäßen Vorrichtungen wie folgt durchgeführt werden.

[0085] Auf das Substrat 15 wird die Mikro-Titerplatte 9 aufgesetzt. Zum optimalen Ausgleich von Unebenheiten kann ein Ausgleichsmedium 11, z. B. Wasser, dazwischen angeordnet werden. Die Mikro-Titerplatte 9 wird dabei derart platziert, daß sie mit einer Kavität 3 oberhalb des piezoelektrischen Dickenschwingers 1 angeordnet ist (Fig. 1). Die Flüssigkeit 5 wird in die Mikrokavitäten 3 eingebracht, wobei darauf geachtet wird, daß der Füllstand F ausreichend hoch ist, um größer zu sein als die Wellenlänge des mit dem Dickenschwinger erzeugbaren Ultraschalles. Anlegen von Hochfrequenz an die Elektroden 19, 21 des Dickenschwingers 1 mit Hilfe des Hochfrequenzgenerators 17 erzeugt bei einer bestimmten, von der Dicke und Geometrie des Dickenschwingers und der Festkörperschicht abhängigen Frequenz, der Resonanzfrequenz, eine Ultraschallwelle senkrecht zum Dickenschwinger 1, die sich in Richtung der mittleren gezeigten Kavität 3 ausbreitet und eine Durchmischung der darin befindlichen Flüssigkeit 7 bewirkt.

[0086] Der Ultraschallstrahl, dessen laterale Aus-

dehnung von der Größe des Dickenschwingers 1 ist, trifft von unten auf die Mikrokavität 3 und erzeugt einen Impuls und eine Strömung in der Flüssigkeit nach oben, die zu einer Verformung des Meniskus 4 (siehe Fig. 5) führen kann. Seitlich zum nach oben gerichteten Ultraschallstrahl kann die Flüssigkeit wieder nach unten fließen, so daß dadurch eine Durchmischung der Flüssigkeit erreicht wird.

[0087] Nach der Durchmischung der Flüssigkeit in einer Mikrokavität wird die Mikro-Titerplatte ggf. versetzt, um eine andere Mikrokavität dem Ultraschall auszusetzen.

[0088] Bei einer Ausführungsform der Fig. 2 wird die Mikro-Titerplatte 9 ebenfalls auf das Substrat 15 gesetzt. Die Mikrokavität, deren Flüssigkeit durchmischt werden soll, kann mit Hilfe der Schalteinrichtung 26 ausgewählt werden. Fig. 4b zeigt die Draufsicht auf eine dazu verwendete Anordnung der piezoelektrischen Dickenschwinger 27.

[0089] Bei einer Ausführungsform der Fig. 3 wird der Ultraschall mit Hilfe des Ultraschallgebers 33 erzeugt und über Wellenleiter 25 unter die Mikrokavitäten geleitet, die dann gleichzeitig mit Ultraschall beschallt werden.

[0090] Die Hochfrequenzanregung kann bei allen Ausgestaltungen auch in Form eines intensiven Nadelimpulses geschehen. Dieser enthält ein breites Frequenzspektrum, welches auch die Resonanzfrequenz des Dickenschwingers 1 beinhaltet. Alternativ wird das Hochfrequenzsignal gleich mit der Resonanzfrequenz des Dickenschwingers bzw. einer Harmonischen eingespeist. Der durch möglicherweise vorliegende Fertigungstoleranzen bedingten Exemplarstreuung in der Resonanzfrequenz kann dadurch begegnet werden, daß die Anregungsfrequenz um einen mittleren Frequenzwert statistisch oder periodisch variiert wird. Die Größe der Frequenzmodulation kann dabei so gewählt werden, daß sie der maximalen Abweichung der Resonanzfrequenz entspricht. Typische Resonanzfrequenzen liegen im Bereich von größer oder gleich 10 MHz, typische Variationen der Resonanzfrequenzen im Bereich von einigen 10 bis einigen 100 MHz.

[0091] Fig. 8a zeigt eine Ausgestaltung, bei der ein wie in allen entsprechenden Figuren nur schematisch angedeuteter Interdigitaltransducer 101 zur Erzeugung der Schallwelle eingesetzt wird. 115 bezeichnet das Substrat, z. B. aus Quarzglas. 102 ist ein piezoelektrisches Kristallelement, z. B. aus Lithiumniobat. Auf dem piezoelektrischen Kristallelement 102 und somit zwischen dem piezoelektrischen Kristallelement 102 und dem Substrat 115 befindet sich ein Interdigitaltransducer 101, der z. B. im Vorhinein auf dem piezoelektrischen Kristall 102 aufgebracht wurde. Ein Interdigitaltransducer wird im Regelfall aus kammartig ineinander greifenden metallischen Elektroden gebildet, deren doppelter Fingerabstand die Wellenlänge einer Oberflächenschallwelle definiert, die durch Anlegen eines hochfrequenten Wechselfeldes (im Bereich von z. B. einigen MHz bis einigen

100 MHz) an den Interdigitaltransducer in dem piezoelektrischen Kristall angeregt werden. Für die Zwecke des vorliegenden Textes sollen unter den Begriff „Oberflächenschallwelle“ auch Grenzflächenwellen an der Grenzfläche zwischen piezoelektrischem Element 102 und Substrat 115 umfaßt sein. Als Substrat 115 wird ein Material geringer akustischer Dämpfung bei den verwendeten Frequenzen eingesetzt. Zum Beispiel eignet sich Quarzglas für Frequenzen im Bereich von 10 MHz bis 250 MHz. Interdigitaltransducer sind in DE-A-101 17 772 beschrieben und aus der Oberflächenwellenfiltertechnologie bekannt. Zum Anschluß der Elektroden des Interdigitaltransducers 101 dienen metallische Zuleitungen, die in Fig. 8a nicht gezeigt werden und unter Bezugnahme auf Fig. 17 näher erläutert werden.

[0092] Mit Hilfe des bidirektional abstrahlenden Interdigitaltransducers 101 können Ultraschallwellen 104 in der angegebenen Richtung erzeugt werden, die wie oben beschrieben unter einem Winkel  $\alpha$  zur Normalen des Substrates 115 als Volumenschallwellen das Substrat 115 durchsetzen. 111 bezeichnet ein optional vorhandenes Koppelmedium zwischen Substrat 115 und der Mikro-Titerplatte 109, wie oben für eine andere Ausführungsform beschrieben. 108 bezeichnen die Bereiche der Grenzfläche zwischen Substrat 115 und Koppelmedium 111, die wesentlich von den Volumenschallwellen 104 getroffen werden. 106 bezeichnet die Reflexionspunkte an der Grenzfläche Substrat 115/Luft. Mit 109 ist eine Mikro-Titerplatte beschrieben, in deren Kavitäten 103 sich die Flüssigkeit 105 befindet.

[0093] Mit Hilfe des Interdigitaltransducers 101, an dem in bekannter Weise die Hochfrequenz über die in Fig. 8a nicht gezeigten Zuleitungen angelegt wird, werden schräg in das Substrat einlaufende Volumenschallwellen 104 erzeugt. Diese treffen an den Punkten 108 auf die Grenzfläche zwischen Substrat 115 und Koppelmedium 111. Geeignete Auswahl des Substratmaterials 115 bewirkt, daß ein Teil der Ultraschallwelle 104 an den Punkten 108 reflektiert wird und ein anderer Teil ausgekoppelt wird. Dabei werden die Materialien derart ausgewählt, daß an der Grenzfläche zwischen Substrat 115 und Koppelmedium 111 eine teilweise Reflexion stattfindet, an der Grenzfläche zwischen Substrat 115 und Luft, also an den Punkten 106, eine fast vollständige Reflexion einsetzt. Zum Beispiel bei Verwendung von  $\text{SiO}_2$ -Glas ergibt sich ein Reflexionsfaktor an der Grenzfläche zwischen Koppelmedium und Glas von ca. 80% bis 90%, also eine Einkopplung in das Koppelmedium von ca. 10% bis 20%. Unter Annahme eines Reflexionsfaktors von 80% nimmt die Intensität des mehrfach in dem Glassubstrat reflektierten Strahles 104 nach zehn Reflexionen um ca. 10 dB ab. Dabei hat bei einer Substratdicke von 3 mm der Strahl bereits eine laterale Strecke von 250 mm zurückgelegt. Durch geeignete Auswahl der Geometrie, z. B. der Dicke des Substrates, können auf diese Weise die Punkte 108, an denen ein Teil der Ultra-

schallwelle aus dem Substrat 115 in das Koppelmedium eingekoppelt wird, örtlich genau festgelegt werden und an das Rastermaß der verwendeten Mikro-Titerplatte 109 angepaßt werden.

[0094] In einer nicht gezeigten Alternative dient der Boden der Mikro-Titerplatte 109 selbst als Substrat, an dessen Unterseite der piezoelektrische Kristall 102 befestigt oder angedrückt wird. Die Ultraschallwelle 104 wird dann direkt in den Boden der Mikro-Titerplatte eingekoppelt und an der Grenzfläche, die durch den Boden der einzelnen Mikrokavitäten gebildet wird, in die Flüssigkeit ausgekoppelt, wie es für die gezeigte Ausführungsform für die Einkopplung in das Koppelmedium beschrieben ist.

[0095] Fig. 8b dient der Erläuterung, um zu zeigen, wie mit einer Ausführungsform der Fig. 8a durch Auswahl unterschiedlicher Frequenzen unterschiedliche Einkoppelungswinkel eingestellt werden können. Bei direkter Anregung von Volumenmoden (BAW) kann durch Variation der Anregungsfrequenz der Abstrahlwinkel  $\alpha$  in das Substrat 115 eingestellt werden. Bei dem Interdigitaltransducer 101 kann es sich dabei um einen einfachen Normalinterdigitaltransducer handeln, wobei sich der Levitationswinkel  $\alpha$  nach dem Zusammenhang  $\sin \alpha = V_s / (I_{DT} \cdot f)$  einstellt, wobei  $V_s$  die Schallgeschwindigkeit der Ultraschallwelle,  $f$  die Frequenz und  $I_{DT}$  die Periodizität der Interdigitaltransducerelektroden ist. Durch Variation der Frequenz läßt sich also der Abstrahlwinkel z. B. von  $\alpha$  zu  $\alpha'$  verändern. Auf diese Weise können die Auskoppelpunkte 108 z. B. an das Rastermaß einer Mikro-Titerplatte 109 optimal angepaßt werden.

[0096] Fig. 9 zeigt eine Variation der Fig. 8. Gezeigt ist eine seitliche Schnittansicht. Von dem bidirektional abstrahlenden Interdigitaltransducer 101 geht ein Strahl 104L in der Fig. 9 nach links und ein Strahl 104R nach rechts schräg in das Substrat 115. An der Kante 112 des Substrates 115 wird der Schallstrahl 104L reflektiert und in Richtung der Grenzfläche zwischen Substrat 115 und Koppelmedium 111 abgelenkt. Durch geeignete Auswahl der Geometrie, z. B. der Dicke des Substrates 115, können so ebenfalls die Auftreffpunkte 108 an das Rastermaß einer Mikro-Titerplatte angepaßt werden.

[0097] Bei einer nicht gezeigten Ausführungsform befindet sich der Interdigitaltransducer 101 auf dem piezoelektrischen Element 102 nicht an einer Hauptfläche des Substrates 115, sondern an einer Stirnfläche, z. B. an der Kante 112, wie sie in Fig. 9 sichtbar ist. Auf diese Weise lassen sich ebenfalls mit dem bidirektional abstrahlenden Interdigitaltransducer 101 zwei Volumenschallwellen 104 erzeugen, die schräg durch das Substrat 115 hindurchtreten und analog zu der Verfahrensführung, die in Fig. 9 gezeigt ist, eingesetzt werden können.

[0098] Sowohl bei der Ausführungsform der Fig. 8 als auch bei der Ausführungsform der Fig. 9 können mehrere Interdigitaltransducer auf einem oder mehreren piezoelektrischen Elementen 102 nebeneinander angeordnet sein, um nicht nur eine Reihe von Mi-

krokavitäten 103 zu beschallen, sondern ein Feld aus nebeneinander liegenden Reihen, wie es einer konventionellen Mikro-Titerplatte entspricht.

[0099] **Fig. 10a** zeigt eine Draufsicht auf einen Querschnitt einer Anordnung, etwa in Höhe der Oberfläche des Substrates 115, der eine besondere Lenkung des Schallstrahles in dem Substrat 115 ermöglicht. Von dem Interdigitaltransducer 101 gehen in einer Weise, wie sie mit Bezug zu **Fig. 8** beschrieben ist, Schallstrahlen 104 aus, die an Punkten 108 auf die obere Grenzfläche des Substrates 115 treffen. In der Darstellung der Figur nicht erkennbar wird der Strahl also in Form einer Zickzacklinie analog der Schnittdarstellung in **Fig. 8a** durch das Substrat 115 geführt. Der so geleitete Schallstrahl 104 wird an Grenzflächen 110 des Substrates 115 abgelenkt. Durch geeignete Geometrie der Flächen 110 kann ein gewünschtes Bewegungsmuster des Schallstrahles erzeugt werden.

[0100] In **Fig. 10b** ist eine Anordnung gezeigt, mit der erreicht werden kann, daß ein flächiges Substrat 115 nahezu vollständig mit Hilfe nur eines bidirektional abstrahlenden Interdigitaltransducers 101 auf diese Weise abgedeckt werden kann, wobei dies mit Hilfe von Mehrfachreflexionen an den Seitenflächen 110 des Substrates 115 erreicht wird. In **Fig. 10b** sind die Reflexionspunkte an der Hauptfläche des Substrates 115 der Übersichtlichkeit halber nicht gezeigt, sondern nur die Ausbreitungsrichtung der Ultraschallwellen 104, die durch Reflexion an den Hauptflächen des Substrates 115, wie z. B. mit Bezug zu **Fig. 8a** beschrieben, bewirkt wird.

[0101] **Fig. 11** zeigt einen seitlichen Schnitt durch eine andere Anordnung zur Durchführung eines erfindungsgemäßen Verfahrens. Der Strahlquerschnitt wird hier effektiv verbreitert, indem mehrere Interdigitaltransducer 101 zur Erzeugung paralleler Strahlenbündel 104 verwendet werden. Auf diese Weise kann in nahezu homogener Weise die obere Grenzfläche des Substrates 115 beschallt werden, um z. B. mehrere Mikrokavitäten 105 einer Mikro-Titerplatte 109 gleichzeitig zu beschallen.

[0102] Der beschriebene Reflexionseffekt durch Auswahl eines geeigneten Substratmaterials für das Substrat 115 läßt sich ebenso mit Hilfe eines Volumenschwingers 130 erzeugen, wie es in **Fig. 12** gezeigt ist. Als piezoelektrischer Volumenschwinger 130 kann z. B. ein piezoelektrischer Dickenschwinger eingesetzt werden, der derart angeordnet ist, daß eine schräge Einkopplung der Schallwelle stattfindet. Dazu wird ein sogenannter wedge transducer eingesetzt. Der Einstrahlwinkel  $\alpha$  zur Flächennormale der Fläche, auf der der wedge transducer aufgebracht wurde, bestimmt sich aus dem Winkel  $\beta$ , unter dem er aufgebracht ist, und dem Verhältnis der Schallgeschwindigkeiten des wedge transducers  $v_w$  und des Substrates 115  $v_s$  gemäß  $\alpha = \arcsin [(v_s/v_w) \cdot \sin \beta]$ .

[0103] **Fig. 13** zeigt eine Ausführungsform, bei der eine Kante 118 des Substrates 115 aufgeraut ist, um eine diffuse Reflexion der auftreffenden Schall-

welle 104 zu erreichen. Dies kann nützlich sein, um einen unerwünschten, an einer Kante reflektierten Schallstrahl unwirksam zu machen. Der Schallstrahl 104 wird bei einer solchen Ausführungsform ähnlich wie mit Bezug zu **Fig. 8** erläutert durch das Substrat 115 in Art eines Wellenleiters durch Reflexionen an der oberen und unteren Hauptfläche des Substrates 115 geleitet. An der aufgerauten Oberfläche 118 findet eine diffuse Reflexion in die einzelnen Strahlen 120 statt. Auf diese Weise kann der gerichtete Schallstrahl 104 unwirksam gemacht werden bzw. derart verbreitert werden, daß eine homogene Beschallung mehrerer Mikrokavitäten möglich ist, die sich auf dem Substrat 115 befinden. **Fig. 13** zeigt dabei wiederum eine Draufsicht auf einen Querschnitt in etwa entsprechend der oberen Grenzfläche des Substrates 115.

[0104] **Fig. 14** zeigt eine Ausgestaltung, bei der die Rückfläche 114 des Substrates 115 aufgeraut ist. An dieser Rückfläche befindet sich der Interdigitaltransducer 101. Bei der beschriebenen Einkopplung der Ultraschallwelle in das Substrat 115 wird aufgrund der aufgerauten Oberfläche der Strahl 104 durch Beugung aufgeweitet. Dieser Effekt wird bei den weiteren Reflexionen an der Fläche 114 noch verstärkt. Mit wachsendem Abstand der Einkoppelunkte 108 vom Substrat in das nicht gezeigte Koppelmedium, auf dem sich die Mikro-Titerplatte befindet, wird der Einkoppelpunkt dementsprechend verbreitert. **Fig. 14** zeigt dabei eine Teilquerschnittsansicht, bei der die Mikro-Titerplatte nicht dargestellt wurde.

[0105] Ein ähnlicher Effekt ist mit einer Ausgestaltung der **Fig. 15** erreichbar. Hier wird die Aufweitung des Schallstrahles 104 nach dem Einkoppeln vom Interdigitaltransducer 101 in das Substrat 115 durch Reflexion an einer gewölbten Reflexionskante 116 erreicht. Genau wie hier eine Aufweitung beschrieben ist, kann eine Fokussierung mit Hilfe einer entsprechend ausgestalteten Reflexionskante erreicht werden. Auch **Fig. 15** zeigt nur eine Teilquerschnittsansicht, in der das Substrat 115 gezeigt ist. Auf dem Substrat 115 befinden sich in beschriebener und hier nicht gezeigter Weise z. B. das Koppelmedium 111 und die Mikro-Titerplatte 109.

[0106] **Fig. 16** zeigt eine weitere Ausgestaltung in schematischer Darstellung. Auch hier ist der Blick auf die Grenzfläche zwischen Substrat 115 und Koppelmedium 111 gezeigt. Wie auch in den anderen Darstellungen sind hier der Übersichtlichkeit nur wenige ineinander greifende Finger des Interdigitaltransducers 201 gezeigt, obwohl ein verwirklichter Interdigitaltransducer eine größere Anzahl von Fingerelektroden aufweist. Der Abstand der einzelnen Fingerelektroden des Interdigitaltransducers 201 ist nicht konstant. Der Interdigitaltransducer 201 strahlt daher bei einer eingespeisten Hochfrequenz nur an einem Ort ab, bei dem der Fingerabstand mit der Frequenz entsprechend korreliert, wie es für eine andere Anwendung z. B. in WO 01/20781 A1 beschrieben ist.

[0107] Bei der Ausgestaltung der **Fig. 16** sind die Fingerelektroden zudem nicht gerade, sondern bogenförmig. Da der Interdigitaltransducer im wesentlichen senkrecht zur Ausrichtung der Finger abstrahlt, läßt sich auf diese Weise durch Auswahl der eingespeisten Hochfrequenz die Richtung der abgestrahlten Oberflächenschallwelle bestimmen. In **Fig. 16** sind beispielhaft die Abstrahlrichtungen **204** für zwei Frequenzen  $f_1$  und  $f_2$  gezeigt, wobei bei der Frequenz  $f_1$  die Abstrahlrichtung durch den Winkel  $\theta_1$  und für die Frequenz  $f_2$  durch den Winkel  $\theta_2$  angegeben ist. **Fig. 16** zeigt dabei schematisch die Draufsicht auf die Grenzfläche zwischen dem piezoelektrischen Substrat **102**, auf dem der Interdigitaltransducer **201** aufgebracht ist, und dem Substrat **115**, das mit dem piezoelektrischen Substrat **102** in Kontakt ist.

[0108] **Fig. 17a** bis **17c** zeigen unterschiedliche Möglichkeiten zur elektrischen Kontaktierung der Interdigitaltransducerelektroden bei den Ausführungsformen der **Fig. 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15** oder **16**. In der Ausführungsform, wie sie in **Fig. 17a** dargestellt ist, werden metallische Leiterbahnen auf dem Substrat **115** rückseitig aufgebracht. Der piezoelektrische Kristall **102** mit dem Interdigitaltransducer **101** wird so an dem Substrat **115** platziert, daß sich ein Überlapp der metallischen Elektrode auf dem Substrat **115** mit einer Elektrode des Interdigitaltransducers **101** auf dem piezoelektrischen Substrat **102** ergibt. Beim Verkleben des piezoelektrischen Schallwandlers mit dem Substrat wird im Überlappbereich mit elektrisch leitfähigem Kleber geklebt, wohingegen die verbleibende Fläche mit herkömmlichem nicht elektrisch leitfähigem Kleber verklebt wird. Gegebenenfalls reicht rein mechanischer Kontakt aus. Die elektrische Kontaktierung **122** der metallischen Leiterbahnen auf dem Substrat **115** in Richtung der nicht gezeigten Hochfrequenzgeneratorelektronik geschieht durch eine Lötverbindung, eine Klebeverbindung oder einen Federkontaktstift.

[0109] In der Ausführungsform der elektrischen Kontaktierung der **Fig. 17b** wird der piezoelektrische Kristall **102**, auf dem die Interdigitaltransducerelektroden mit Zuleitungen **124** aufgebracht sind, derart auf das Substrat **115** aufgebracht, daß sich ein Überstand des ersten zum zweiten ergibt. In diesem Fall setzt die Kontaktierung **122** direkt auf den auf dem piezoelektrischen Kristall **102** aufgebrachten elektrischen Zuleitungen **124** an. Der Kontakt kann gelötet, geklebt oder gebondet werden oder mittels eines Federkontaktstiftes erfolgen.

[0110] In der Ausführungsform der elektrischen Kontaktierung, wie sie in **Fig. 17c** dargestellt ist, wird das Substrat **115** mit einem Loch **123** pro elektrischem Kontakt versehen und der piezoelektrische Kristall **102** wird direkt auf das Substrat **115** platziert, daß die auf dem piezoelektrischen Schallwandler aufgebrachten elektrischen Zuleitungen durch die Löcher **123** hindurch kontaktiert werden können. Der elektrische Kontakt kann in diesem Fall durch einen

Federkontaktstift direkt auf die elektrischen Zuleitungen auf dem piezoelektrischen Kristall **102** erfolgen. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, das Loch mit einem leitfähigen Kleber **123** zu füllen oder damit einen metallischen Bolzen einzukleben. Die weitere Kontaktierung **122** in Richtung Hochfrequenzgeneratorelektronik geschieht dann durch eine Lötverbindung, eine weitere Klebeverbindung oder einen Federkontaktstift.

[0111] Eine weitere Möglichkeit der Zuführung der elektrischen Leistung an den piezoelektrischen Schallwandler besteht in der induktiven Kopplung. Dabei werden die elektrischen Zuleitungen zu den Interdigitaltransducerelektroden derart ausgebildet, daß sie als Antenne zur kontaktlosen Ansteuerung des Hochfrequenzsignals dienen. Im einfachsten Fall handelt es sich dabei um eine ringförmige Elektrode auf dem piezoelektrischen Substrat, das als Sekundärkreis eines Hochfrequenztransformators dient, dessen Primärkreis mit der Hochfrequenzgeneratorelektronik verbunden ist. Dieser wird extern gehalten und ist direkt benachbart zu dem piezoelektrischen Schallwandler angebracht.

[0112] Einzelne Ausgestaltungen der Verfahren bzw. der Merkmale der beschriebenen Ausführungsformen lassen sich in geeigneter Form auch kombinieren, um die dadurch erzielten Wirkungen und Effekte gleichzeitig erreichen zu können.

[0113] Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist eine effiziente Durchmischung kleinster Flüssigkeitsmengen möglich. Es ist nicht notwendig, daß die Flüssigkeit mit dem bewegungsvermittelnden Medium selbst in Berührung kommt. Es muß z. B. kein Mischelement in die Flüssigkeit eingebracht werden. Das Verfahren bzw. die Vorrichtung lassen sich einfach und kostengünstig mit heutigen Laborautomaten, die in der Biologie, Diagnostik, pharmazeutischen Forschung oder Chemie verwendet werden, anwenden. Die Verwendung hoher Frequenzen vermeidet auf effektive Weise die Bildung von Kavitation. Schließlich läßt sich eine flache Bauform realisieren und die Vorrichtung kann einfach in Laborstraßen eingesetzt werden.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Durchmischung von Flüssigkeiten (**5, 7, 105**) in zumindest einer Mikrokavität (**3, 103**) unter Ausnutzung schallinduzierter Strömung, bei dem mit Hilfe zumindest eines piezoelektrischen Schallwandlers (**1, 101, 130, 201**) zumindest eine Ultraschallwelle (**2, 104, 204**) einer Frequenz größer oder gleich 10 MHz durch eine Festkörperschicht (**15, 115**) eines Ausmaßes in Schallausbreitungsrichtung, das größer ist als ein  $\frac{1}{4}$  der Wellenlänge der Ultraschallwelle, zur Erzeugung einer schallinduzierten Strömung in die zumindest eine Mikrokavität (**3, 103**) geschickt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Wel-

lenlänge der Ultraschallwelle in der Flüssigkeit derart gewählt wird, daß sie kleiner als der mittlere Füllstand (F) in der zumindest einen Mikrokavität (3, 103) ist.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, bei dem die laterale Ausdehnung (d) des zumindest einen Schallwandlers (1, 101) kleiner ist als das laterale Ausmaß (D) der Mikrokavität (3, 103).

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei dem zwischen dem zumindest einen Schallwandler (1) und der Mikrokavität (3) eine Zwischenschicht eingebracht ist, die ein ultraschallabsorbierendes Material in einer Anordnung umfaßt, daß sich der Ultraschall nur in begrenztem räumlichen Bereich, vorzugsweise einem Bereich, der kleiner als das laterale Ausmaß (D) der Mikrokavität (3) ist, in Richtung der Mikrokavität (3) ausbreiten kann.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, bei dem zwischen der Mikrokavität (3, 103) und der Festkörperschicht (15, 115) ein Ausgleichsmedium (11, 111) eingebracht wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei dem mehrere Mikrokavitäten (3, 103) eingesetzt werden.

7. Verfahren nach Anspruch 6, bei dem die Mikrokavitäten (3, 103) einer Mikro-Titerplatte (9, 109) eingesetzt werden.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 oder 7, bei dem mehrere Schallwandler (1) eingesetzt werden, die vorzugsweise individuell angesteuert werden.

9. Verfahren nach Anspruch 7, bei dem ein Schallwandler (1) eingesetzt wird, dessen laterales Ausmaß (d) kleiner ist als der Durchmesser (D) einer Kavität der Mikro-Titerplatte (9), und die Mikro-Titerplatte zur individuellen Durchmischung von Flüssigkeit in einer ausgewählten Kavität mit dieser ausgewählten Kavität oberhalb des Schallwandlers (1) auf der Festkörperschicht (15) aufgebracht wird.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 oder 8, bei dem eine Mikro-Titerplatte (9) mit mehreren Schallwandlern (1), die im Rastermaß (R) einer Mikro-Titerplatte (9) an dem Festkörpermaterial (15) angeordnet sind, eingesetzt werden.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 oder 7, bei dem mit Hilfe des piezoelektrischen Schallwandlers (101, 130, 201) Ultraschall (104, 204) derart durch die Festkörperschicht (115) geschickt wird, daß Ultraschalleistung zumindest an zwei Auskoppelpunkten (108) aus der Festkörperschicht in eine entsprechende Anzahl von Mikrokavitäten (103) eingekoppelt wird.

12. Verfahren nach Anspruch 11, bei dem die zumindest eine Ultraschallwelle (104, 204) schräg durch die Festkörperschicht (115) hindurch geschickt wird.

13. Verfahren nach Anspruch 12, bei dem als Schallwandler eine bidirektional abstrahlende Ultraschallerzeugungseinrichtung, vorzugsweise ein Interdigitaltransducer (101, 201), auf einem piezoelektrischen Kristall (102) eingesetzt wird.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 13, bei dem eine Ultraschallwelle (104) derart in die Festkörperschicht (115) eingekoppelt wird, daß sie zumindest einmal innerhalb der Festkörperschicht reflektiert wird, wobei für die Festkörperschicht ein Material gewählt wird, bei dem die Reflexion (106) an der der zumindest einen Mikrokavität (103) abgewandten Oberfläche möglichst total und auf der der Mikrokavität bzw. der Flüssigkeit zugewandten Oberfläche (108) verlustbehaftet, aber ungleich 0 ist, und die akustische Dämpfung innerhalb der Festkörperschicht (115) möglichst gering ist.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 14, bei dem die zumindest zwei Auskoppelpunkte durch zeitliche Variation der Abstrahlrichtung des zumindest einen piezoelektrischen Schallwandlers (201) erzeugt werden.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, bei dem die zumindest eine Ultraschallwelle mit Hilfe eines Interdigitaltransducers (201) auf einem piezoelektrischen Element erzeugt wird, dessen ineinander greifende Fingerelektroden einen räumlich nicht konstanten Abstand zueinander aufweisen, und durch Änderung der an den Interdigitaltransducer (201) anliegenden Frequenz der Abstrahlungsort eingestellt wird.

17. Verfahren nach Anspruch 16, bei dem ein Interdigitaltransducer (201) eingesetzt wird, dessen ineinander greifende Fingerelektroden nicht gerade, sondern insbesondere bogenförmig sind, und durch Auswahl der Frequenz des angelegten Hochfrequenzfeldes die Abstrahlrichtung (204) gewählt wird.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, bei dem die zumindest eine Ultraschallwelle (104, 204) mit Hilfe eines Interdigitaltransducers (101, 201) auf einem piezoelektrischen Element (102) an einer der zumindest einen Mikrokavität (103) abgewandten Seite der Festkörperschicht (115) erzeugt wird.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, bei dem zumindest ein piezoelektrischer Volumenschwinger (1, 130) als der zumindest eine piezoelektrische Schallwandler eingesetzt wird.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis

19, bei dem eine Festkörperschicht (115) eingesetzt wird, die zumindest eine diffus streuende Fläche (114, 118) aufweist, um die zumindest eine Ultraschallwelle (104) in der Festkörperschicht zu verbreitern.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 20, bei dem die Ausbreitungsrichtung der zumindest einen Ultraschallwelle (104) in der Festkörperschicht (115) durch Reflexionsflächen (110) gelenkt wird.

22. Vorrichtung zur Durchmischung von Flüssigkeiten in zumindest einer Mikrokavität (3, 103), insbesondere der Mikrokavitäten einer Mikro-Titerplatte (9, 109), zur Durchführung eines Verfahrens nach Anspruch 1 mit

- einem Substrat (15, 115), und
- zumindest einem piezoelektrischen Schallwandler (1, 101, 130, 201), der an einer Hauptfläche des Substrates angeordnet ist und zur Erzeugung einer Ultraschallwelle (4, 104, 204) einer Frequenz größer oder gleich 10 MHz elektrisch angeregt werden kann, wobei das Ausmaß des Substrates (15, 115) in Schallausbreitungsrichtung größer  $\frac{1}{4}$  der Ultraschallwellenlänge ist.

23. Vorrichtung nach Anspruch 22 mit einer Vielzahl von piezoelektrischen Schallwandlern (1) im Rastermaß (R) einer Mikro-Titerplatte (9).

24. Vorrichtung nach Anspruch 23 mit einer Schalteinrichtung (26) zur Ansteuerung einzelner Schallwandler (1).

25. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 22 bis 24, bei der der zumindest eine Schallwandler (1, 101, 130, 201) derart ausgewählt ist, daß die von ihm erzeugte Ultraschallwelle eine Wellenlänge aufweist, die kleiner ist als die Höhenausdehnung der zumindest einen Kavität (3).

26. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 22 bis 25, bei der die laterale Ausdehnung (d) des zumindest einen Schallwandlers (1) kleiner ist als die laterale Ausdehnung (D) einer Kavität (3) einer Mikro-Titerplatte (9).

27. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 22 bis 25 mit einer Zwischenschicht auf einer Hauptfläche des Substrates (15), die ein ultraschallabsorbierendes Medium in einer Anordnung aufweist, die die Ultraschallabstrahlung in Richtung der Mikrokavität (3) räumlich begrenzt, vorzugsweise in der Anordnung der Mikrokavitäten einer Mikro-Titerplatte (9).

28. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 22 bis 27, bei der der piezoelektrische Schallwandler (101, 130, 201) derart ausgestaltet ist, daß zumindest eine Ultraschallwelle schräg in das Substrat (115) eingekoppelt wird.

29. Vorrichtung nach Anspruch 28, bei der der zumindest eine piezoelektrische Schallwandler (101, 201) bidirektional abstrahlend ist.

30. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 28 oder 29, bei der das Material des Substrates (115) derart ausgewählt ist, daß die Reflexionen (106) an der der Mikrokavität (103) abgewandten Oberfläche möglichst total und die Reflexionen (108) an der der Mikrokavität bzw. der Flüssigkeit zugewandten Seite verlustbehaftet, aber ungleich 0 sind, und die akustische Dämpfung innerhalb der Festkörperschicht (115) möglichst gering ist.

31. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 22 bis 30, bei der der zumindest eine piezoelektrische Schallwandler einen Interdigitaltransducer (101, 201) auf einem piezoelektrischen Element (102) umfaßt.

32. Vorrichtung nach Anspruch 31, bei der der elektrische Anschluß des zumindest einen Interdigitaltransducers (101) durch eine erste Zuleitung auf dem piezoelektrischen Element und eine zweite Zuleitung (116) auf dem Substrat (115) gebildet ist, die derart angeordnet sind, daß sie einander überlappen.

33. Vorrichtung nach Anspruch 31, bei der das piezoelektrische Element (102) einen Überstand (124) über das Substrat (115) aufweist, auf dem sich eine Kontaktstelle für die elektrische Zuleitung (122) zu dem mindestens einen Interdigitaltransducer (101) befindet.

34. Vorrichtung nach Anspruch 31, bei der der zumindest eine Interdigitaltransducer (101) durch ein Loch (123) durch das Substrat hindurch kontaktiert wird, das vorzugsweise mit einem leitfähigen Kleber gefüllt ist.

35. Vorrichtung nach Anspruch 31, bei der der Interdigitaltransducer über Antenneneinrichtungen verfügt, die zur kontaktlosen Einkopplung eines Hochfrequenzsignals einsetzbar sind.

36. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 31 bis 35, bei der die Fingerelektroden des Interdigitaltransducers (201) keinen örtlich konstanten Abstand zueinander aufweisen.

37. Vorrichtung nach Anspruch 36, bei der die Fingerelektroden des Interdigitaltransducers (201) nicht gerade, sondern insbesondere bogenförmig ausgestaltet sind.

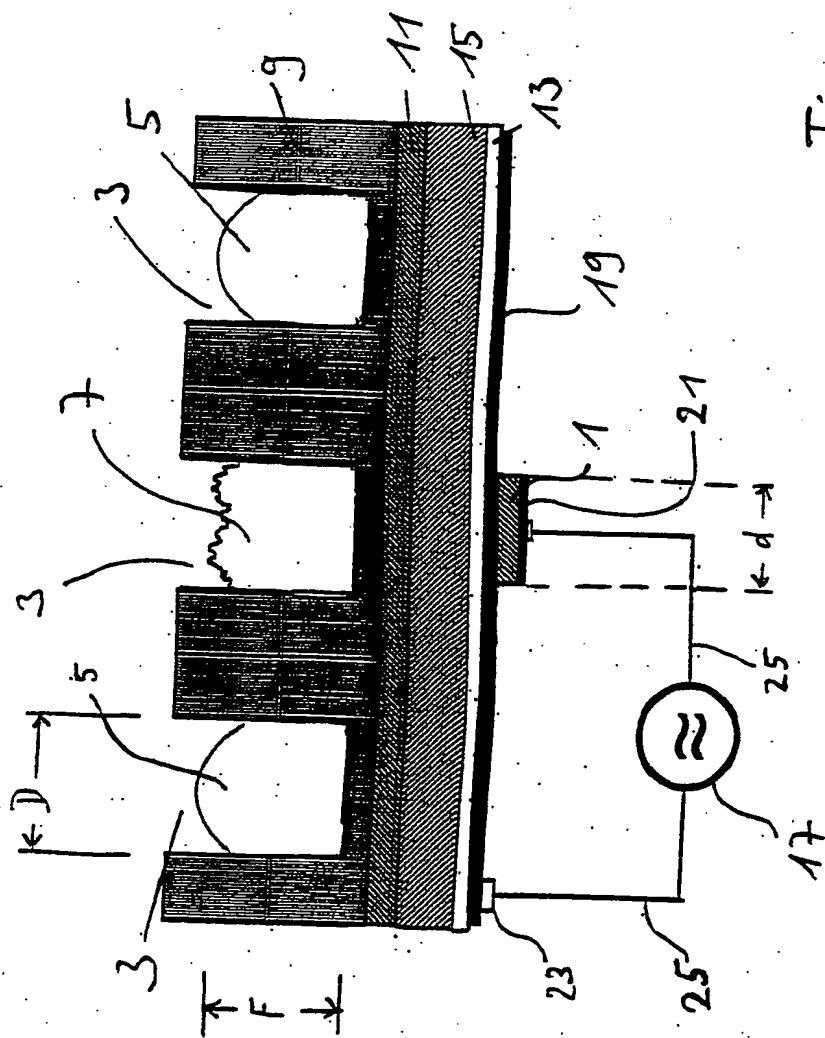
38. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 22 bis 30, bei der der zumindest eine piezoelektrische Schallwandler einen piezoelektrischen Volumenschwinger (1) umfaßt.

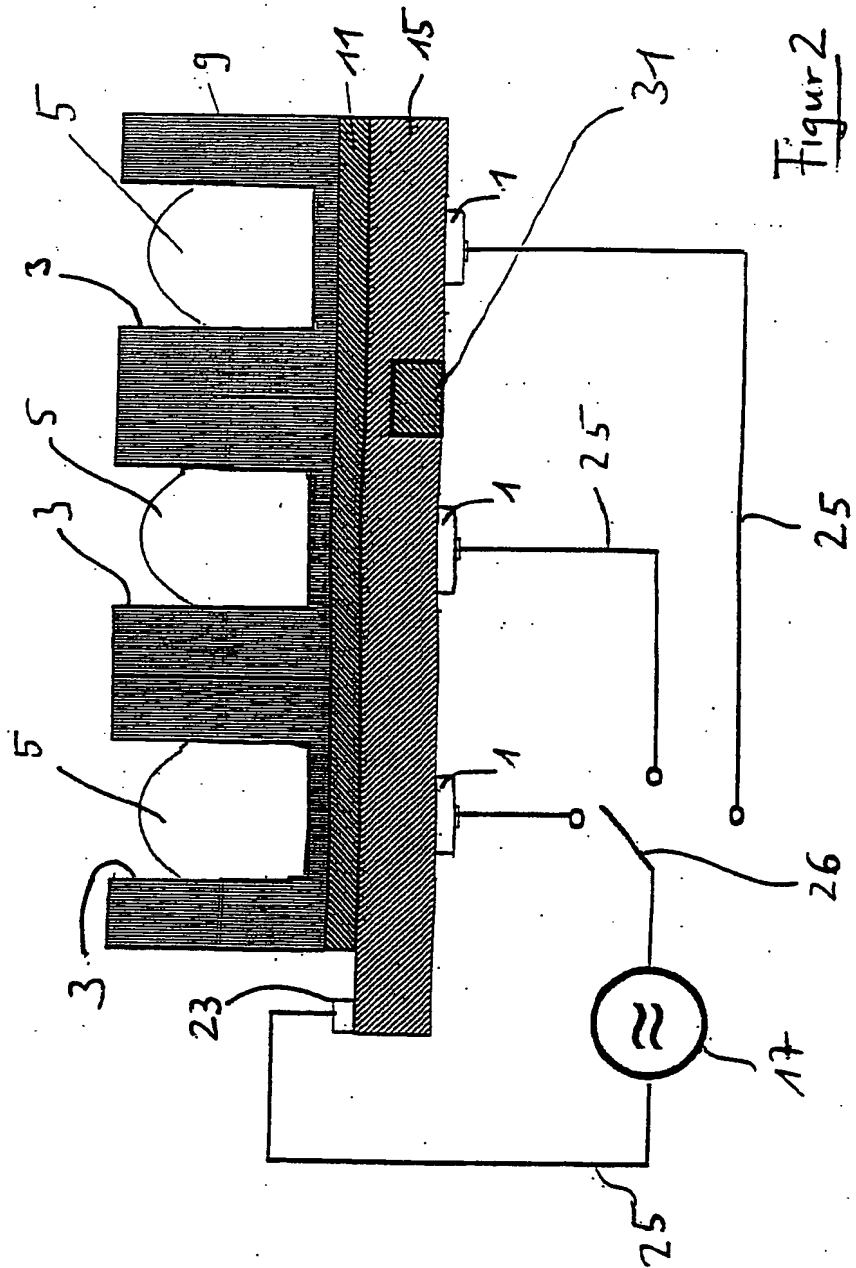
39. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 22 bis

38, bei der das Substrat zumindest eine diffus streuende Oberfläche (114, 118) aufweist.

Es folgen 18 Blatt Zeichnungen







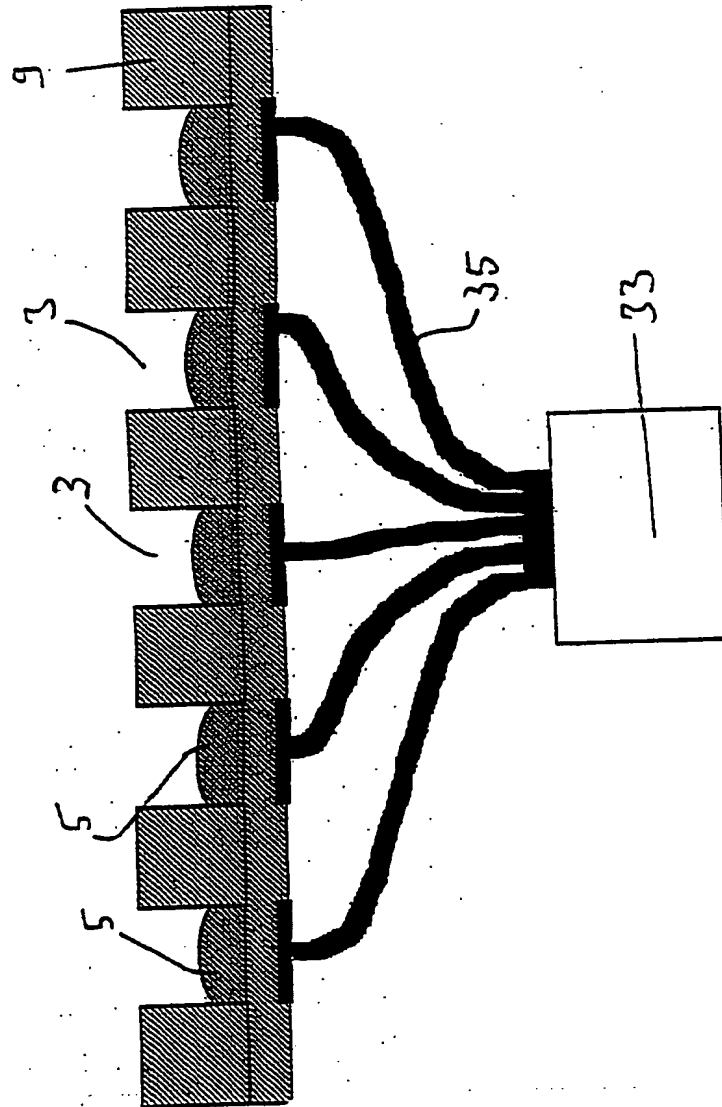
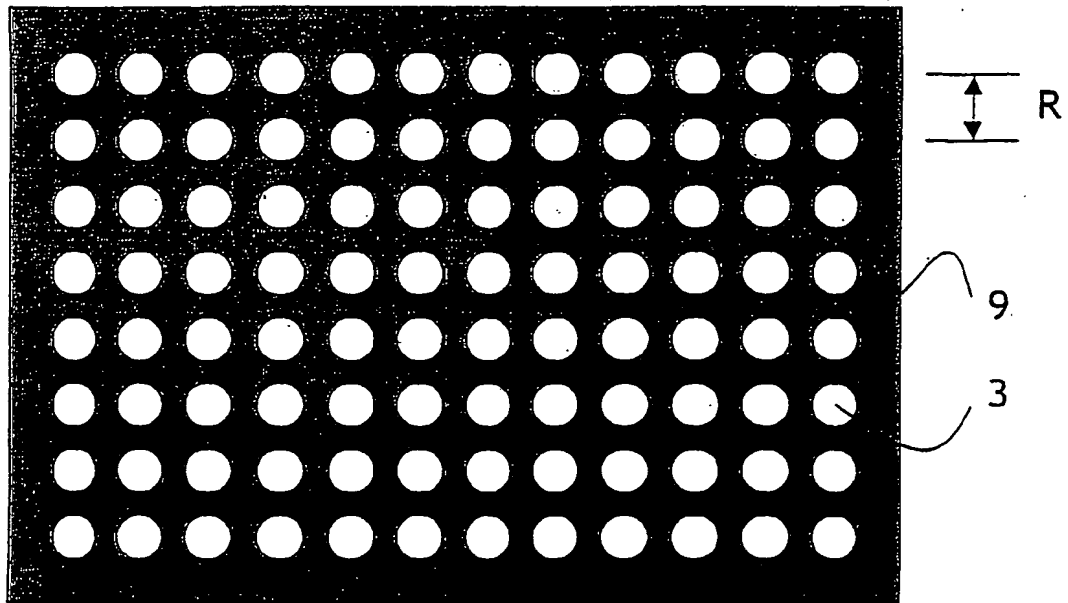
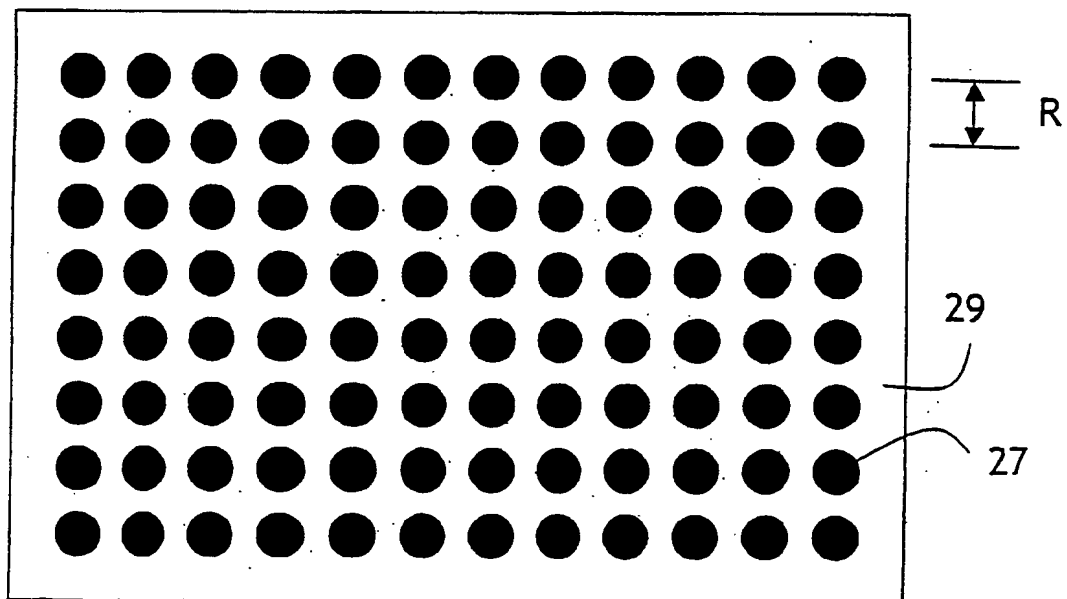


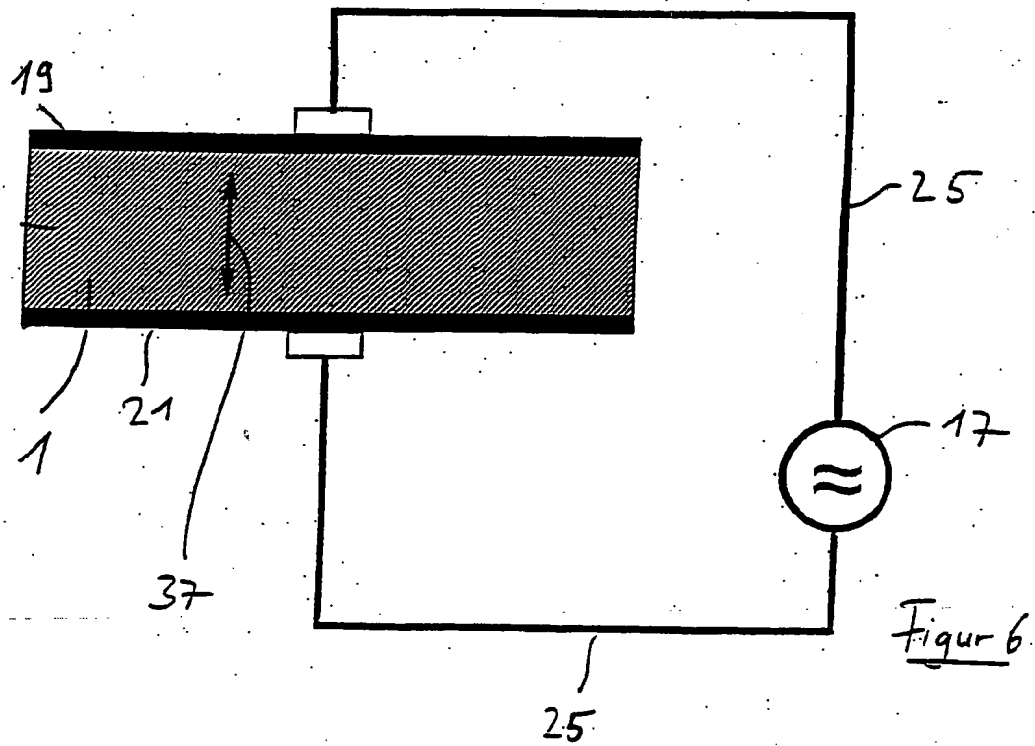
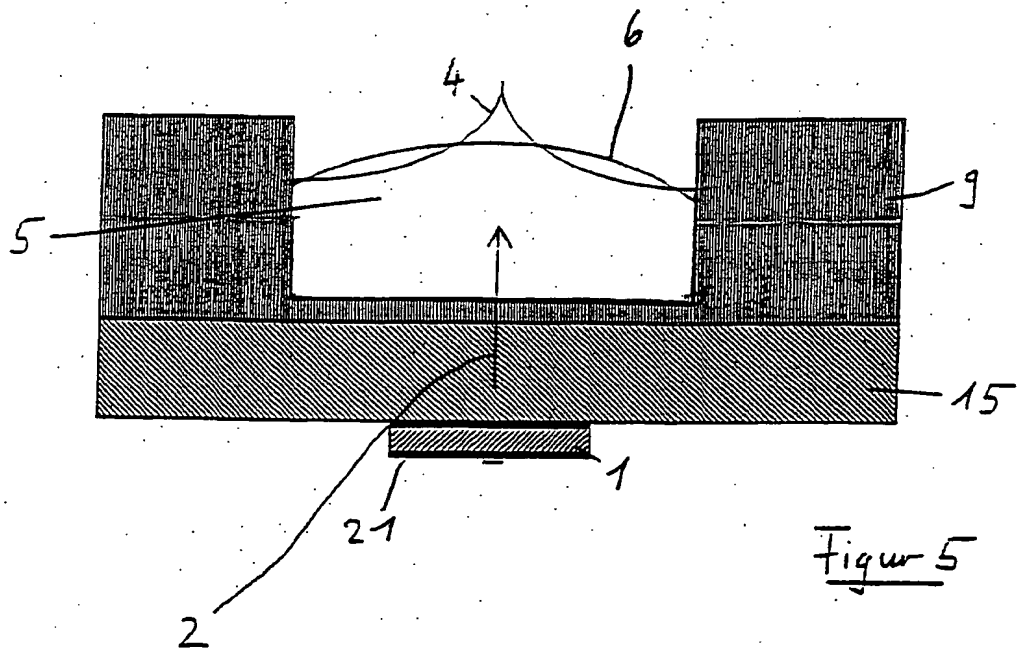
Figure 3

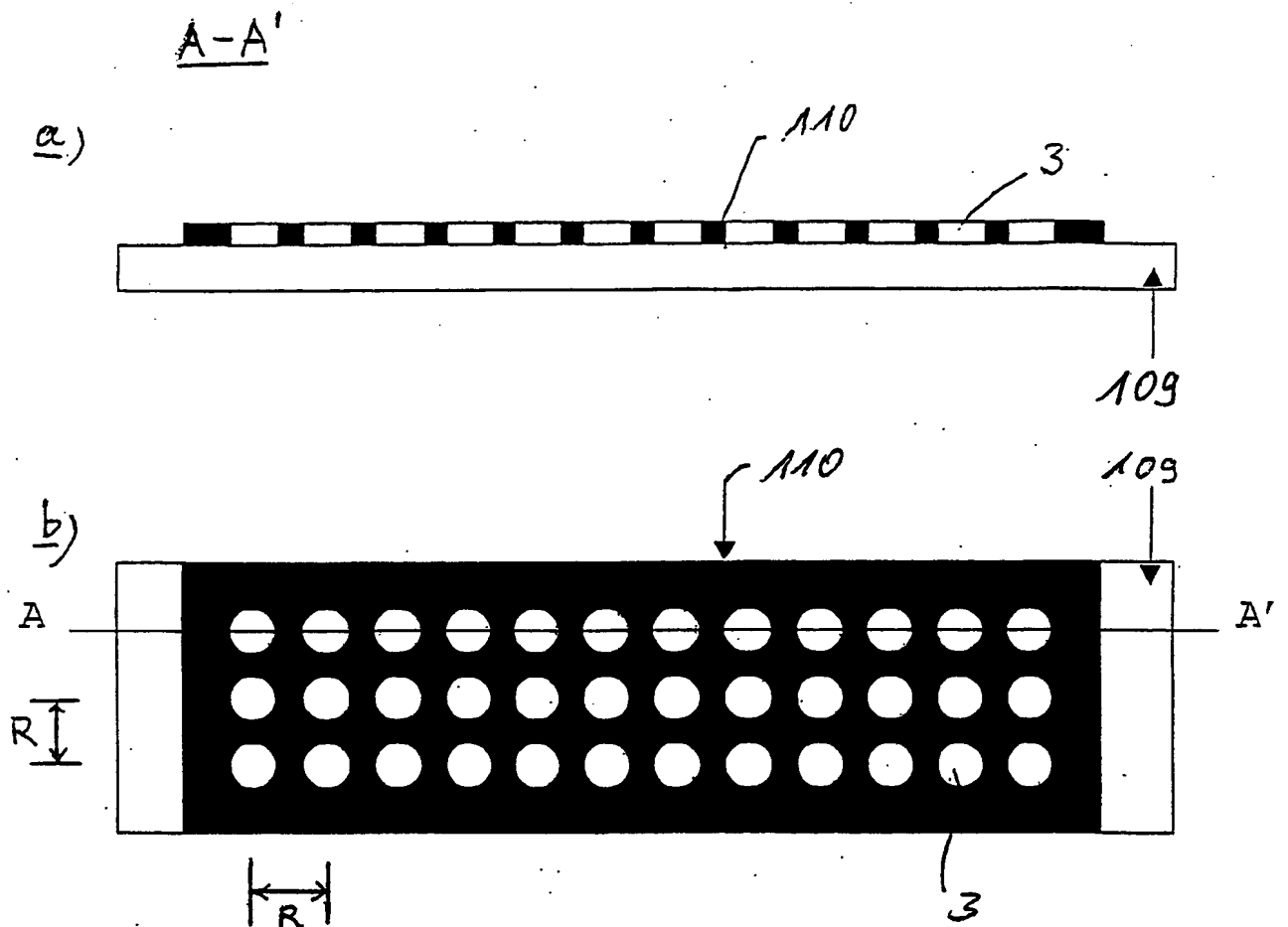


Figur 4a

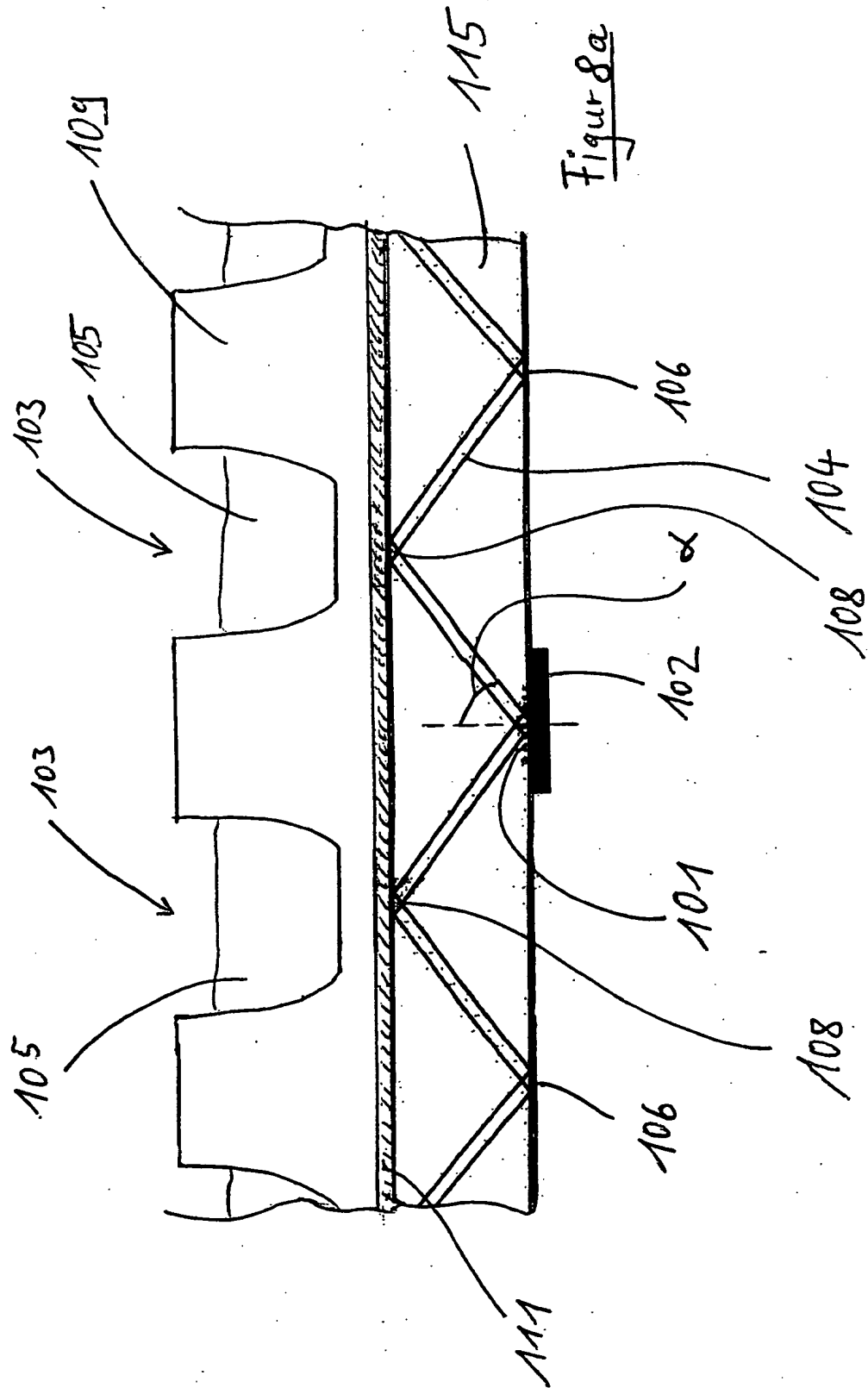


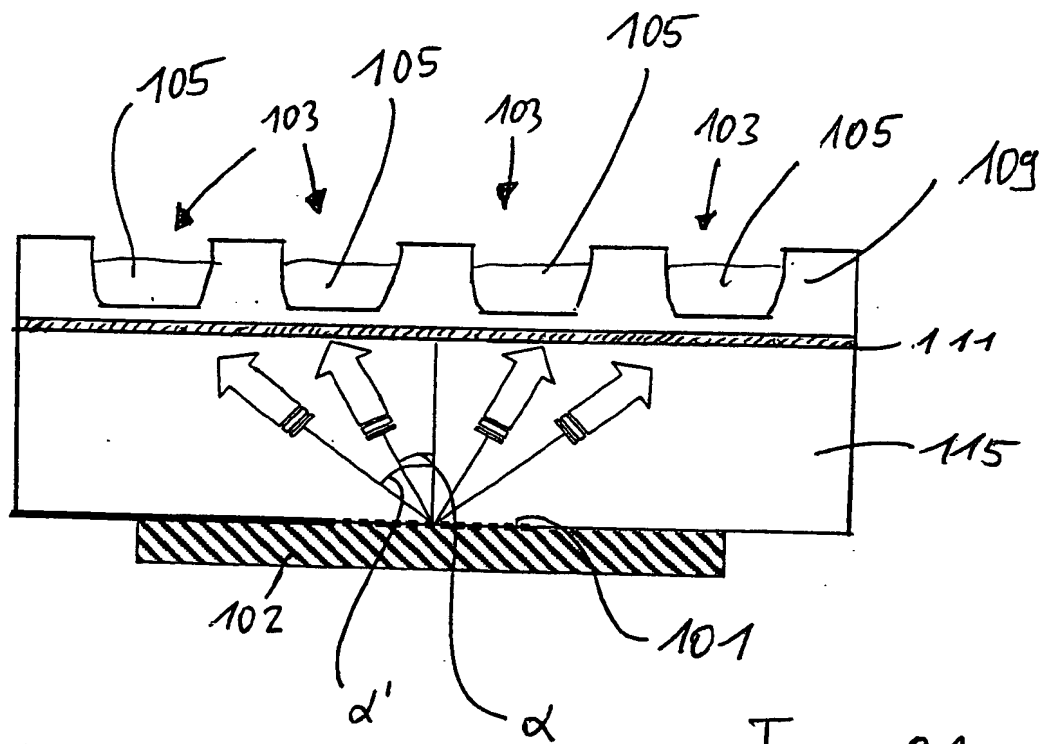
Figur 4b





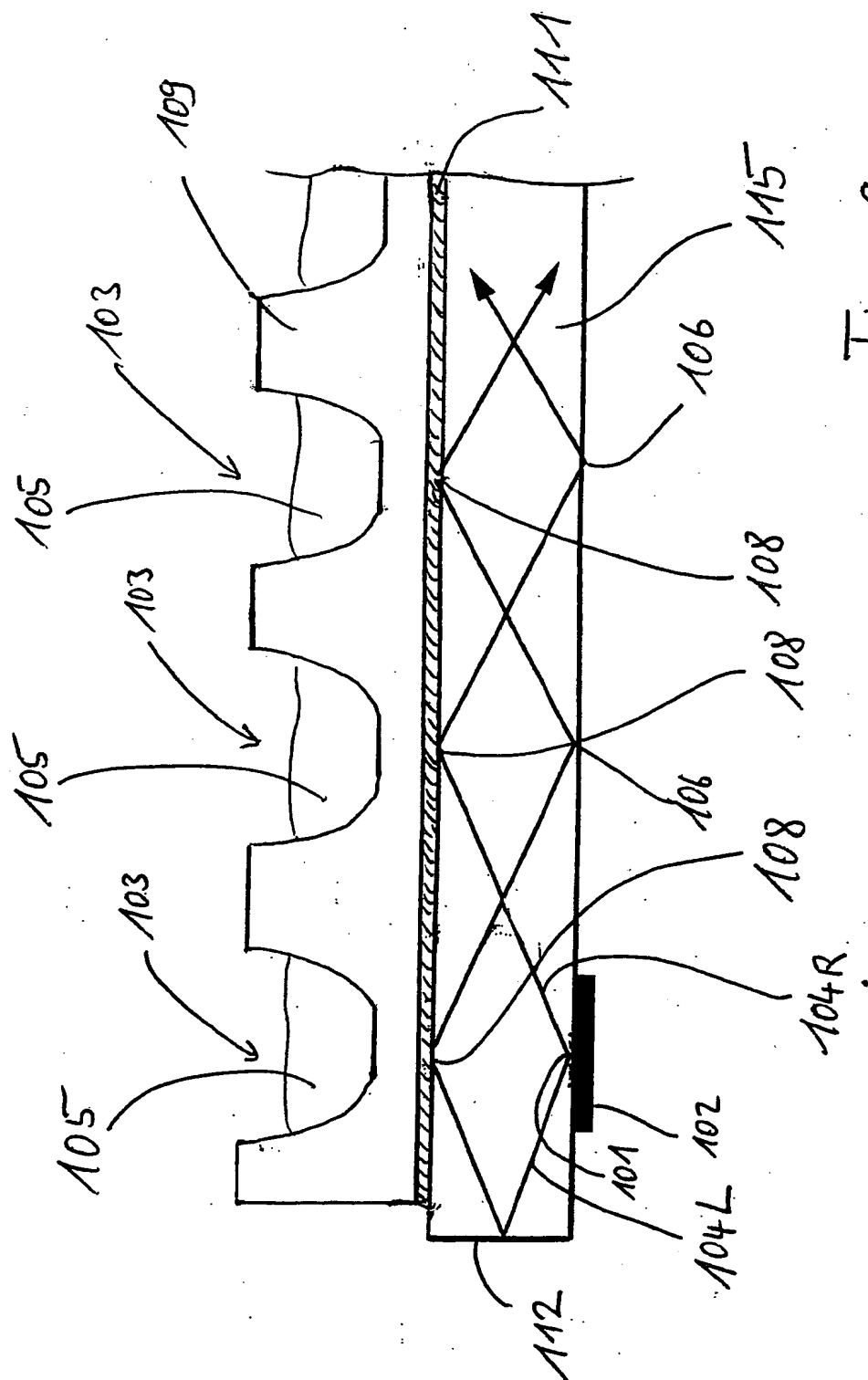
Figur 7



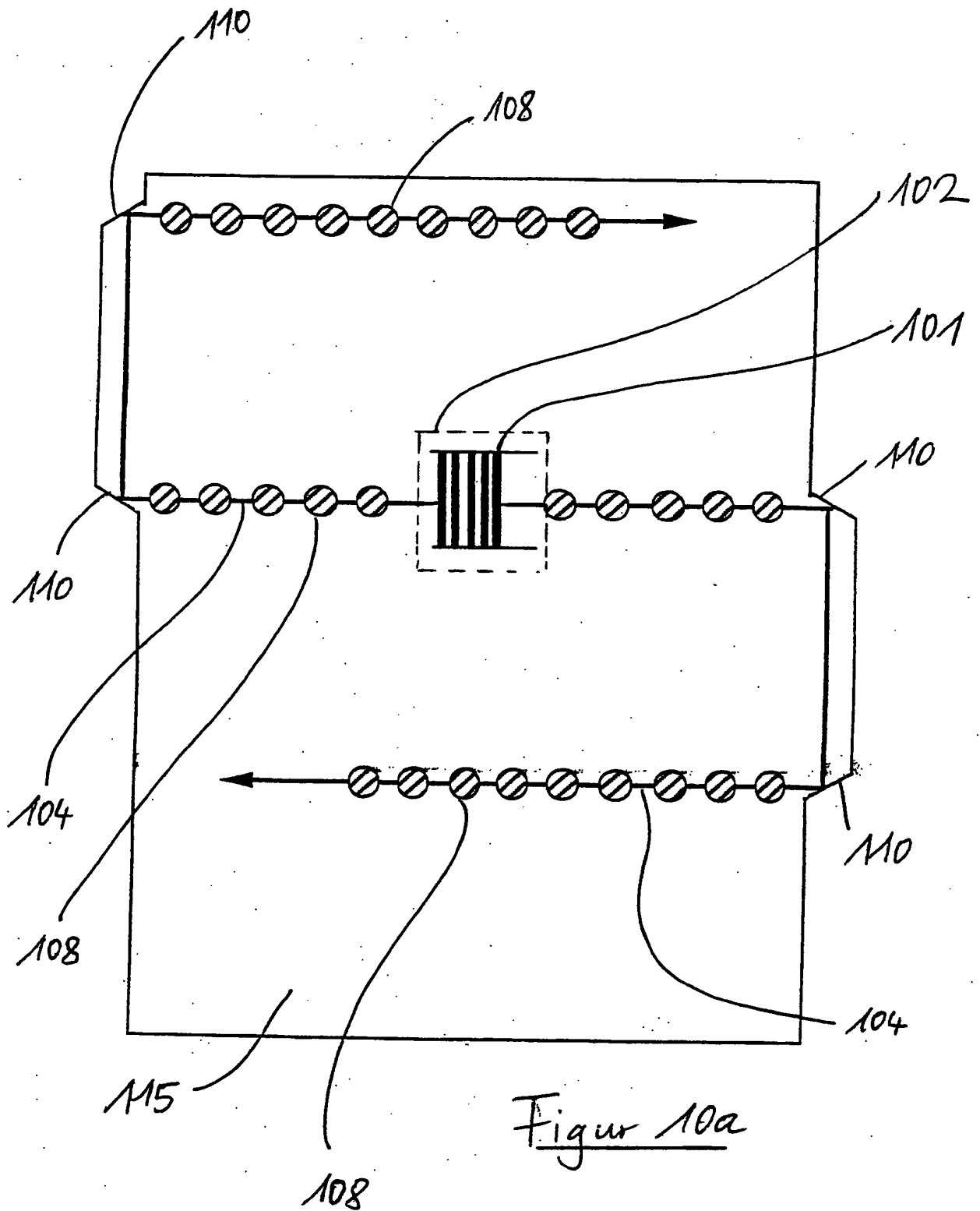


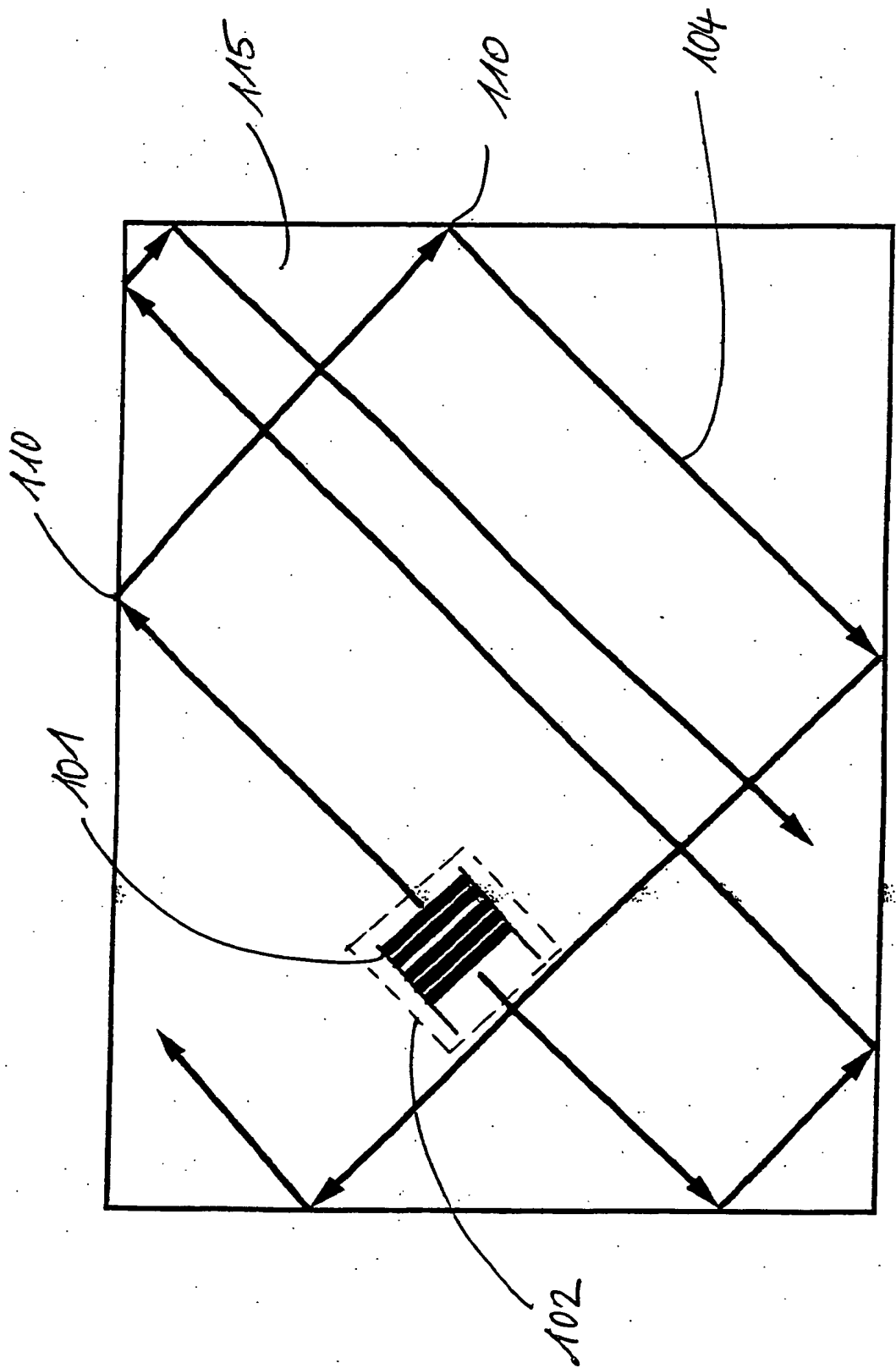
Figur 8b





Figur 9





Figur 10b

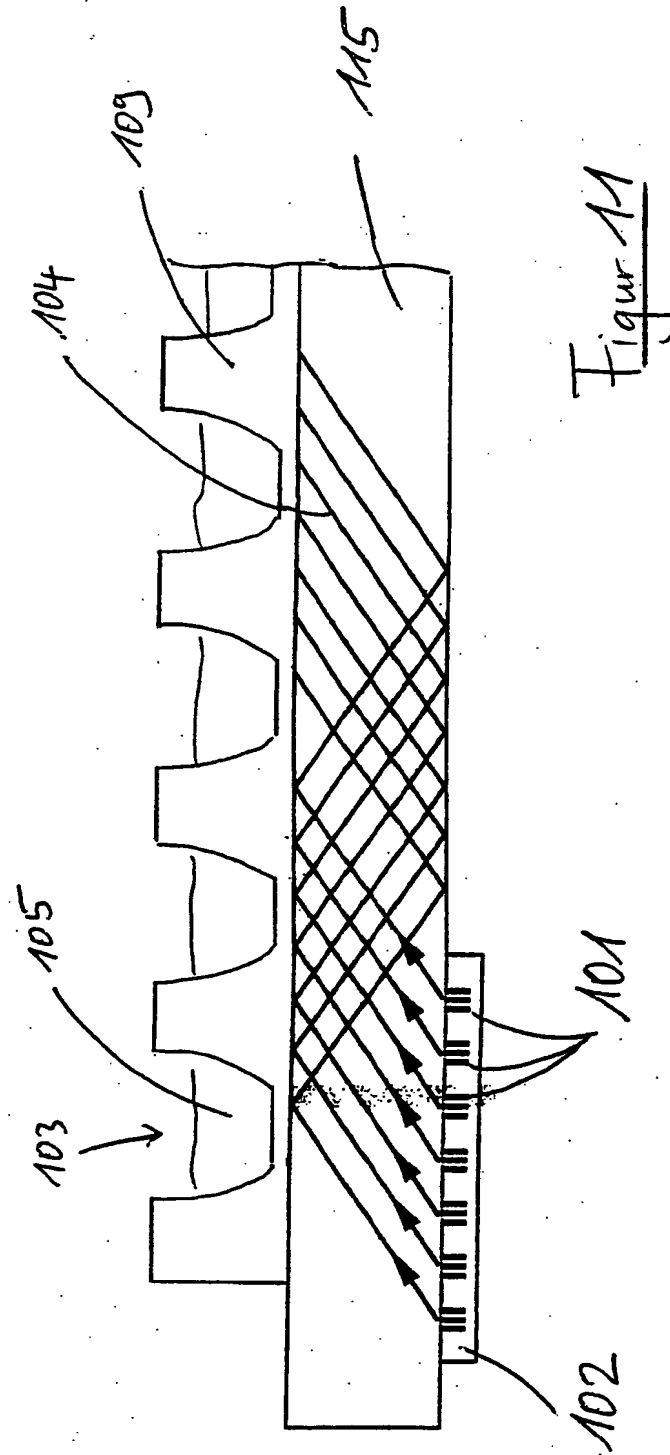


Figure 11

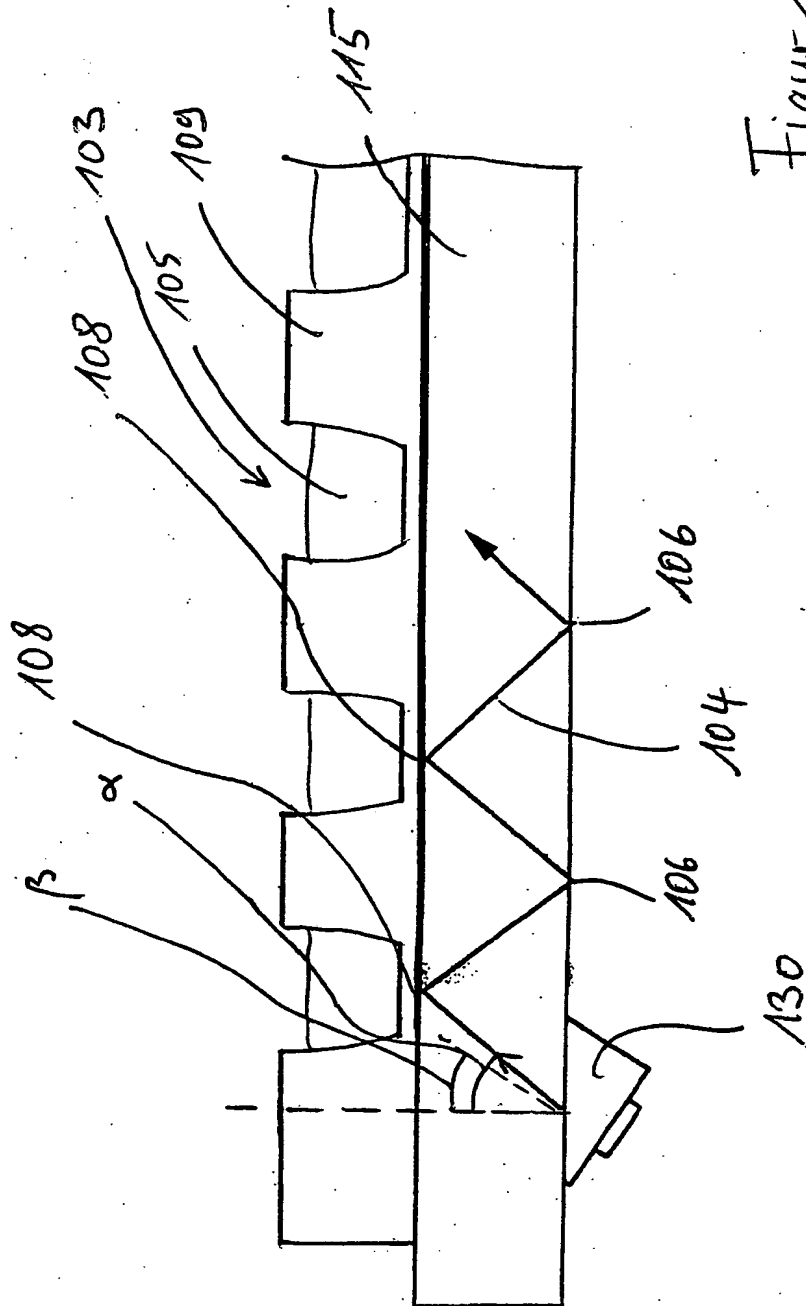


Figure 12

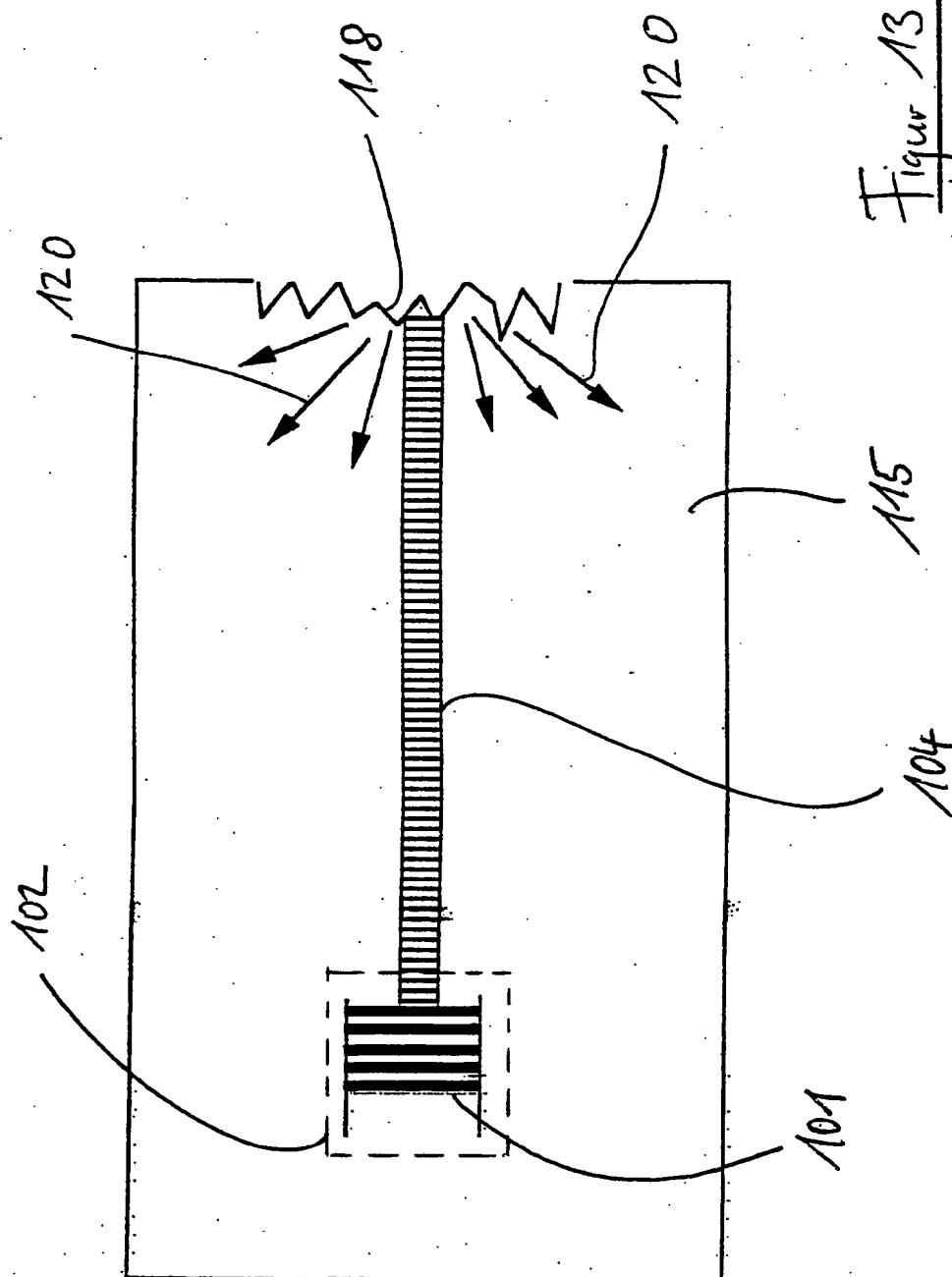
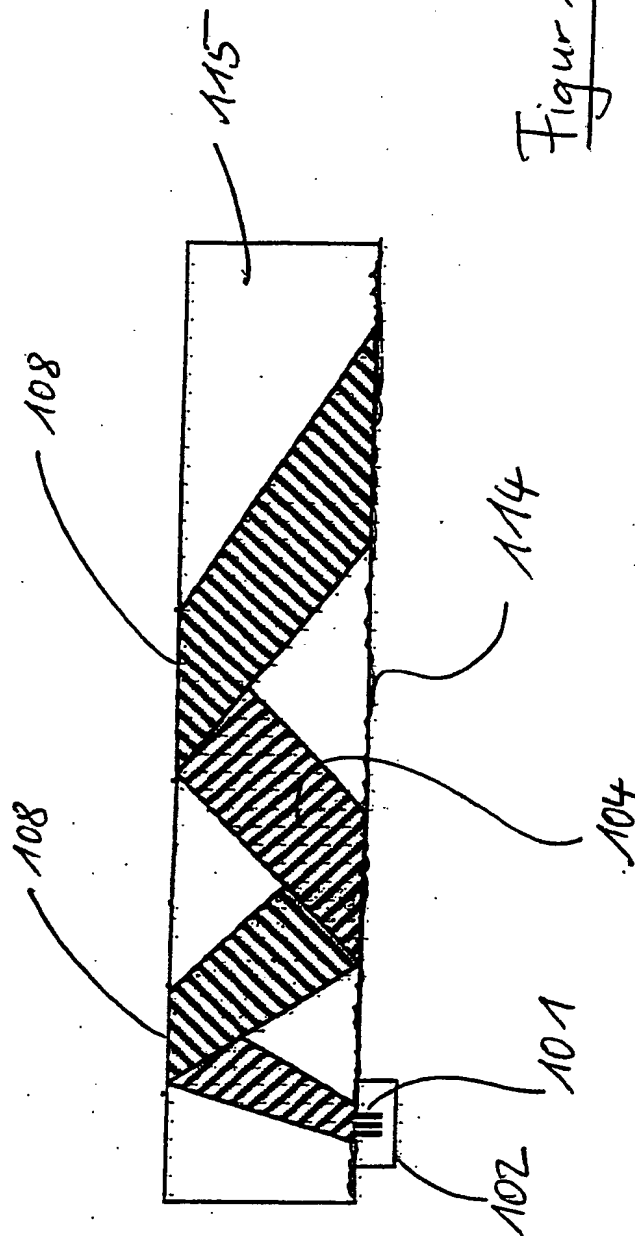
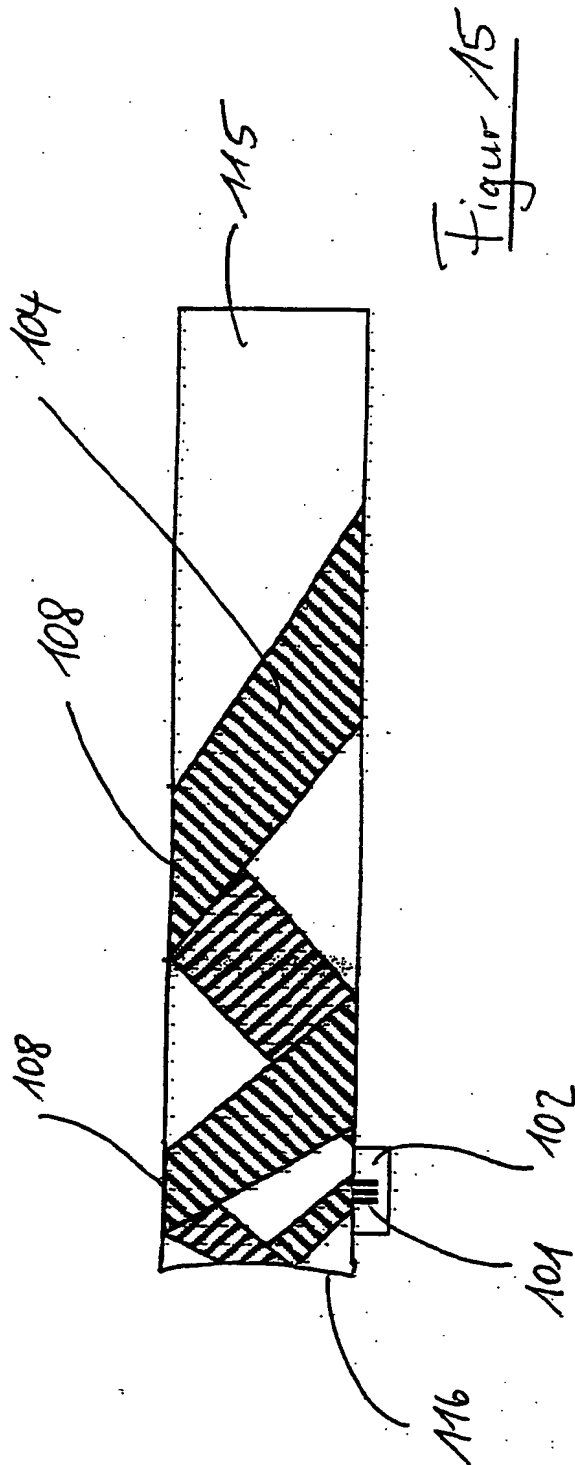


Figure 13



Figur 14





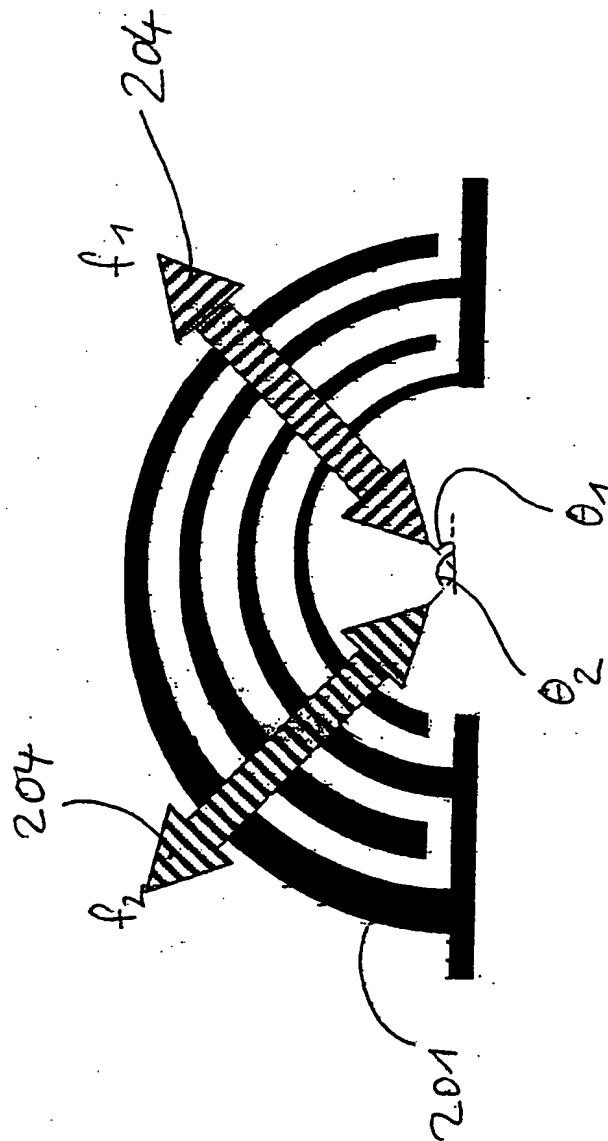


Figure 16

Figur 17

